

**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht**

---

**Arzneimittelinteraktionen von Cytochrom-P450-Enzymen  
- eine Literaturrecherche für den Zeitraum 1990 - 2000**

---

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von**

**Stephanie Alexandra Caroline Gröbner**

**2013**



**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht**

---

**Arzneimittelinteraktionen von Cytochrom-P450-Enzymen  
- eine Literaturrecherche für den Zeitraum 1990 - 2000**

---

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von**

**Stephanie Alexandra Caroline Gröbner**

**2013**

**Dekan :**

Prof. Dr. med. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Andreas Schreyer

Tag der mündlichen Prüfung:

23.07.2013

Gewidmet meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	S. 7
1.1 Grundlagen der Pharmakogenetik.....	S. 7
1.1.1 Pharmakogenetische Polymorphismen.....	S. 7
1.1.2 Begriffsdefinitionen.....	S. 9
1.2 Arzneimittelmetabolismus.....	S. 10
1.2.1 Biotransformationsreaktionen.....	S. 11
1.2.2 Cytochrom-P450-Enzyme.....	S. 12
1.2.3 Variabilität der Enzymexpression.....	S. 13
1.2.4 Therapeutisches Drug Monitoring.....	S. 16
1.2.5 Dosisbezogener Referenzbereich.....	S. 19
1.2.6 Neun-Felder-Tafel.....	S. 22
1.3 Fragestellung.....	S. 23
2. Material und Methode.....	S. 24
2.1 Pubmed-Recherche.....	S. 24
2.2 Interaktionstabelle.....	S. 28
3. Ergebnisse.....	S. 30
3.1 Tabelle der Interaktion.....	S. 30
3.2 Auswertung der Tabelle.....	S. 55
3.2.1 Inhibierende, induzierende Wirkung oder Substrat.....	S. 56
3.2.2 Anteil der jeweiligen Länder an den Publikationen.....	S. 58
3.2.3 Versuchsarten.....	S. 59
3.2.4 Interaktionshäufigkeit der untersuchten Cytochrom-P-450-Enzyme.....	S. 60

4. Diskussion.....	S. 61
5. Zusammenfassung.....	S. 63
6. Abbildungsverzeichnis.....	S. 65
7. Tabellenverzeichnis.....	S. 66
8. Literaturverzeichnis.....	S. 67
9. Lebenslauf.....	S. 130
10. Danksagung.....	S. 131



## **1. Einleitung**

Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden pharmakologischen Substanzen und der damit verbundenen steigenden Zahl von möglichen Arzneimittelkombinationen gewinnen mögliche Wechselwirkungen zwischen Medikamenten für die Arzneimitteltherapie zunehmend an Bedeutung in der Medizin, vor allem auch bei geriatrischen Patienten. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen zählen zu den fünf häufigsten Todesursachen in Industrieländern. Allein in Deutschland sterben nach Schätzungen jährlich etwa 16 000 Menschen an unerwünschten Arzneimittelwirkungen.<sup>1</sup> Dabei entstehen hohe und vermeidbare Kosten für das Gesundheitswesen. Da der Anteil älterer und damit auch polymorbider Menschen zunimmt, steigt der Anteil an medikamentösen Mehrfachkombinationen inklusive der möglichen Wechselwirkungen.<sup>2</sup> Als solche bezeichnet man die Interaktion von Medikamenten mit dem menschlichen Körper (Enzyme, etc.), die gegenseitige Beeinflussung verschiedener Arzneimittel oder die Wechselwirkung von Arzneimitteln mit Nahrungsmitteln oder Genussmitteln.<sup>3</sup>

### **1.1 Grundlagen der Pharmakogenetik**

#### **1.1.1 Pharmakogenetische Polymorphismen**

Genetische Untersuchungen ergaben eine abhängig von der ethnischen Abstammung unterschiedliche Pharmakokinetik.<sup>4</sup> Neben diesen Unterschieden wurden in der Folge eine Reihe genetischer Polymorphismen identifiziert, welche für die individuell unterschiedlichen hepatischen Metabolisierungsvorgänge verantwortlich gemacht werden.

Diese basieren - monogen vererbt - auf verschiedenen Allelen an dem selben Genlokus. Interindividuell befinden sich also an der gleichen Stelle im Genom verschiedene DNA-

Sequenzen. Man spricht von unterschiedlichen Genotypen. Der Phänotyp wiederum, also die erkennbare Expression eines Genotyps, zeigt sich beispielsweise in verstärkter oder verringerter Reaktion auf ein Medikament in einer Patientenpopulation (langsame, schnelle Metabolisierer, s.u.: Arzneimittelmetabolismus).

Tab. 1: Die wichtigsten CYP-Polymorphismen <sup>5</sup>

<b>CYP2D6-Polymorphismus</b>	Prävalenz von langsamen Metabolisierern Europäer: 7,7% Orientalen: 1-2%	häufig eingesetzte Arzneien wie Antiarrhythmika, Neuroleptika, Opioide werden verstoffwechselt
<b>CYP2C19-Polymorphismus</b>	Prävalenz von langsamen Metabolisierern Europäer: 3-6% Orientalen: 13-23%	u.a. Barbiturate, Diazepam, Omeprazol
<b>CYP3A4-Polymorphismus</b>	Interindividuelle Aktivität schwankt um Faktor 30, evtl. Polymorphismen bei Transkriptionsfaktoren	am Metabolismus von 40% aller Arzneistoffe beteiligt

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit genetisch determinierten Variabilitäten der Arzneimittelwirkung und deren Untersuchung. In diesem Rahmen versucht man erblich bedingte Unterschiede in der Arzneimittelwirkung sowie die molekularen Ursachen zu untersuchen, man evaluiert die klinische Relevanz der geänderten Medikamentenwirkung und entwickelt Tests, um somit schon vor Therapiebeginn den individuellen Arzneimittelmetabolismus abschätzen zu können<sup>20</sup>. Tests hierfür sind z.B. die „Polymerase Chain Reaction“-Technologie (PCR) zur Amplifikation von Genabschnitten in Genen des Arzneimittelmetabolismus aus Leukozyten-DNA, die Amplifikationsprodukte werden mittels Fluorometrie bzw. Photometrie genotypisiert.<sup>6</sup>

Um häufige Enzymdefekte zu detektieren, wie beispielsweise die Debrisoquin/Sparteinhydroxylator-Defizienz (CYP 2D6)<sup>7</sup>, bestimmt man den Phänotyp mittels Einnahme von Testsubstanzen (Dextromethorphan 20 mg, Metabolit Dextrorphan; Methylphenobarbital 50 mg, Metabolit b-Hydroxy-Methylphenobarbital; und Coffein 50-200 mg, Metabolit Azetyla-

mino-Formylamino-Methyl-Uracil) und folgender Urinsammlung über acht Stunden, am besten über Nacht. Wenn der Dextromethorphan/Dextrorphan-Wert bei  $< 0,3$  liegt, ist kein Defekt vorhanden, liegt er bei  $> 0,3$ , besteht ein Defekt.

Die Arzneimittelspiegelbestimmung oder Therapeutisches Drug Monitoring (TDM, s. **1.2.4**) dient als Test der Therapieoptimierung und der Vermeidung von Nebenwirkungen.<sup>7</sup>

### **1.1.2 Begriffsdefinitionen**

Zum besseren Verständnis der im Folgenden verwendeten Begriffe sollen zunächst die wichtigsten in der Arbeit erwähnten Fachtermina näher erläutert werden.

Die „Gendeletion“ beschreibt das „Verlorengehen“ eines ganzen Genabschnittes, also den Verlust von Basen durch intragenische Mutationen.<sup>8</sup> Der ebenso etablierte Ausdruck der „Genexpression“ ist definiert durch die Umsetzung der genetischen Information in RNA und Proteine. Sie wird bei Eukaryonten, also allen Lebewesen mit Zellkern und Zellmembran, in drei Teilschritte untergliedert: Bei der Transkription wird eine RNA-Abschrift des Gens erstellt, in der darauf folgenden Prozessierung wird diese RNA-Abschrift modifiziert. Dieser Schritt der Prozessierung fehlt bei zellulären Lebewesen ohne Zellkern, den Prokaryoten. Zuletzt folgt die Translation, wobei die Basensequenz der RNA in die Aminosäuresequenz eines Polypeptids übersetzt wird.<sup>9</sup>

Ein Allel (Allel = das Andere, die alternative Möglichkeit) ist die Zustandsform eines Gens, die durch seine Nucleotidsequenz (die Abfolge der Nucleinsäuren im Genom) bestimmt wird. Trotz der Vielfalt der möglichen Allele eines Gens kann ein diploider Organismus maximal zwei Allele eines Gens enthalten, eines auf dem väterlichen (paternalen), eines auf dem mütterlichen (maternalen) Chromosom.<sup>10</sup> Wird ein Gen durch Verlustmutation funktionslos, kommt es also durch Mutation zu Verlust oder Funktionslosigkeit eines Allels, bezeichnet man

dieses als loss-of-function-Allel (s.u.), als Nullallel oder amorphes Allel. Es ist immer rezessiv und sein Phänotyp ist am deutlichsten ausgeprägt, wenn das Gen durch Deletion komplett entfernt ist.<sup>11</sup>

Der Begriff der Clearance ist ein Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes. Für die Mehrzahl der Arzneistoffe ist die pro Zeiteinheit eliminierte Menge proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration. Die totale Clearance stellt die Summe aller Eliminationswege dar. Diese umfasst die biliäre exkretorische sowie die hepatische metabolische Clearance. Letztere ist abhängig vom Blutfluss und dem Extraktionskoeffizienten.<sup>12</sup>

Bei konstanter Zufuhr von Medikamenten während einer Dauerbehandlung stellt sich nach einiger Zeit ein Plateau ein, in dem die Konzentration des Arzneistoffs im Blut/Plasma abhängig vom Dosierungsintervall zwischen einem Minimum und einem Maximum fluktuiert – dieses Plateau wird als „Steady state“ bezeichnet. Der Steady state wird erreicht, sobald die pro Zeiteinheit zugeführte Dosis dem Anteil entspricht, der pro Zeiteinheit eliminiert wird. Der Steady state wird nach ca. 5 Halbwertszeiten erreicht.

Halbwertszeit für Erreichen der Steady state – Konzentration  $\triangleq$  Eliminationshalbwertszeit<sup>13</sup>

## **1.2 Arzneimittelmetabolismus**

Alle Lebewesen, die auf Pflanzen als Nahrung angewiesen sind, entwickelten Abwehrmechanismen in Form von Enzymsystemen gegen die in Pflanzen enthaltenen Fraßgifte, die sog. Phytoalexine. Auf Grund der unterschiedlichen chemischen Strukturen der Phytoalexine müssen die sie abbauenden Enzyme eine sehr breite Substratspezifität haben. Diese ermöglicht es den Enzymen, auch Arzneistoffe und viele andere synthetische, chemische Verbindungen abzubauen. Demnach werden sie als fremdstoffmetabolisierende Enzyme bezeichnet. Ohne einen Abbau durch chemische Veränderung würden Medikamente – ebenso wie eine Vielzahl weite-

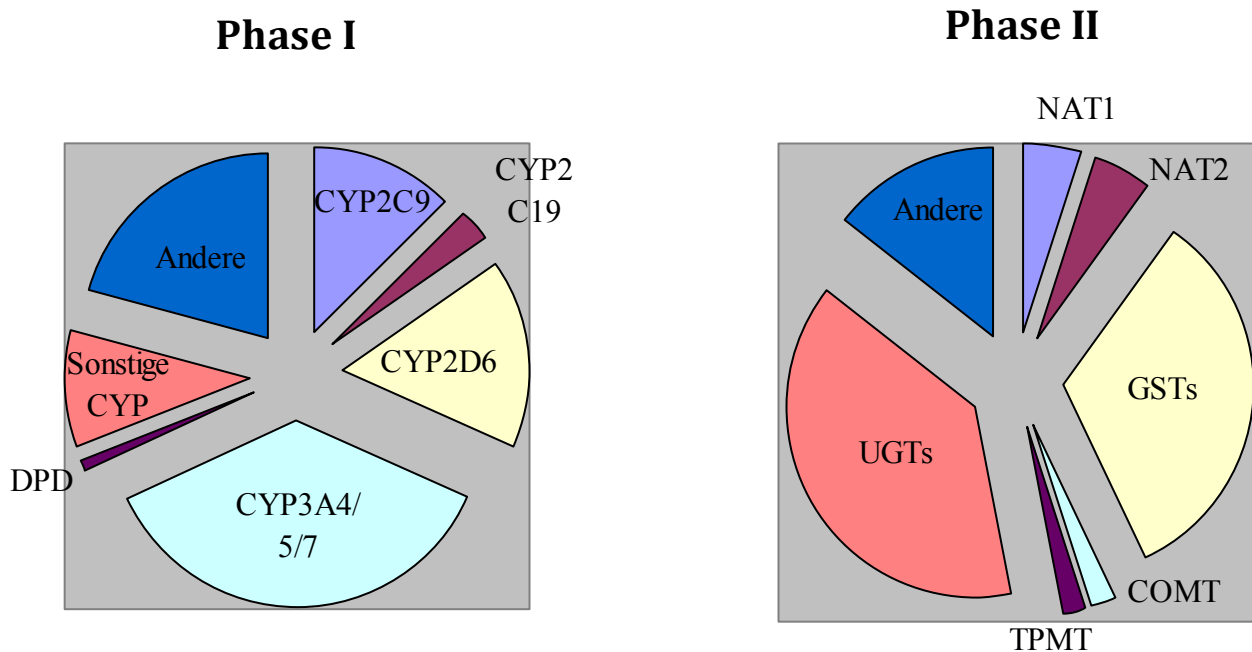
rer mit der Nahrung aufgenommener Stoffe – wegen ihrer langsamen Exkretion im Körper kumulieren und den Organismus schädigen.<sup>14</sup>

### **1.2.1 Biotransformationsreaktionen**

Bei den fremdstoffmetabolisierten Biotransformationsreaktionen unterscheidet man zwischen Phase-I- und Phase-II-Reaktionen. Phase-I-Reaktionen sind Funktionalisierungsreaktionen, die funktionelle Gruppen in das unpolare Molekül einführen oder daraus freilegen. Die wichtigsten Phase-I-Reaktionen sind Oxidation, Reduktion, Hydrolyse und Hydratisierung. Enzymatisch wirksam sind hierbei hauptsächlich Cytochrom-C450-Enzyme, Nicht-CYP-Enzyme, Reductasen, Esterasen und Epoxidhydrolasen. Phase-II-Reaktionen sind Konjugationsreaktionen, die durch Glucunorosyl-, N-Acetyl-, Sulfo- oder Methyltransferasen katalysiert werden. Hier werden funktionelle Gruppen z.B. mit sehr polaren, negativ geladenen endogenen Molekülen gekoppelt.<sup>15</sup>

Die meisten Medikamente werden mithilfe hepatischer Enzyme verstoffwechselt. Dabei ist die Phase-I-Oxidationsreaktion eine der wichtigsten Biotransformationen der Metabolisierung. Sie wird vorrangig durch Cytochrom-P450-Enzyme katalysiert.

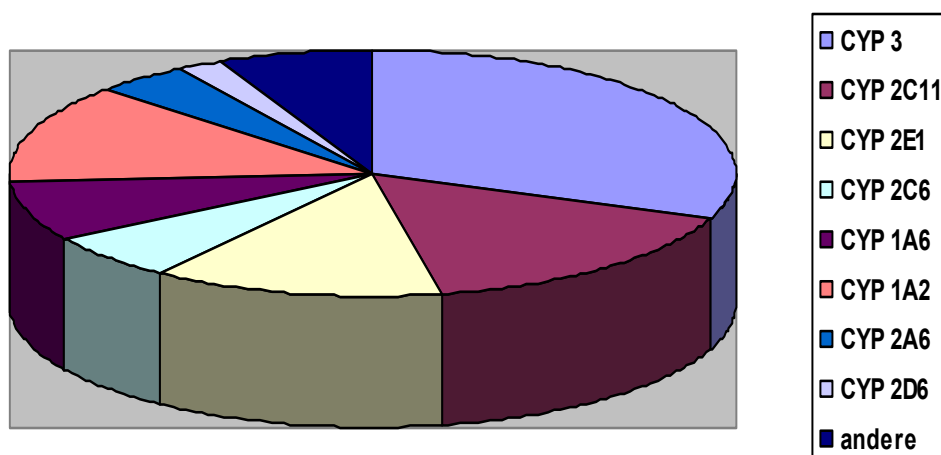
Abb. 1: Prozentualer Anteil der einzelnen Cytochrom P450-Enzyme an der enzymatischen Phase I-Gesamtaktivität (links) bzw. einzelner Transferasen an der Phase II-Gesamtaktivität (rechts).<sup>16</sup>



### 1.2.2 Cytochrom-P450-Enzyme

Diese Hämprotein-Monooxygenasen („P“ = Pigment) erhielten ihren Namen durch ihre spektralen Eigenschaften mit einem Absorptionsmaximum bei 450 nm.<sup>2</sup> Die über 50 verschiedenen, bisher beim Menschen erforschten funktionellen CYP-Gene werden in 18 Familien (Kennzeichnung durch arabische Ziffer), 43 Subfamilien (Großbuchstabe) und die einzelnen CYP-Formen (arabische Ziffer) eingeteilt (s. Abb. 2).

Abb. 2: CYP-Verteilung<sup>17</sup>



CYP3A4 ist die am stärksten exprimierte Isoform des CYP 450-Systems in der Leber und im Intestinaltrakt. Das Enzym ist am oxidativen Metabolismus einer Vielzahl von Medikamenten, endogenen Steroiden und Xenobiotika (Fremdstoffen) beteiligt, so wie beispielsweise Amitriptylin, Saquinavir, Testosteron, Methadon, etc.<sup>18</sup>

### 1.2.3 Variabilität der Enzymexpression

Die Enzymexpression der über eine breite Substratspezifität verfügenden CYPs unterliegt interindividuellen Variabilitäten, besonders wenn genetische Polymorphismen vorliegen. Der Begriff Substratspezifität beschreibt die Eigenschaft bzw. Fähigkeit eines Enzyms, ein bestimmtes Substrat zu binden. Zu unterscheiden sind Menschen mit sehr eingeschränkter oder ganz fehlender Metabolisierungskapazität (defiziente Metabolisierer/poor metabolizer/PM) von denjenigen mit normaler Metabolisierungskapazität (schnelle Metabolisierer/extensive metabolizer/EM) und sehr schnellen Metabolisierern (ultrarapid metabolizer/UM), z.B. die Variabilität der Debrisoquine-4-Hydroxylierung, der CYP2D6- (Sparteïn-Debrisoquin-) Polymorphismus (s. Abb. 3 und 4).

Abb. 3: CYP 2D6 Polymorphismus<sup>19</sup>

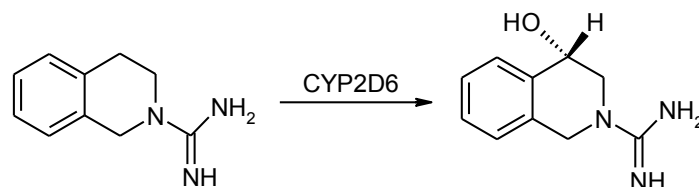
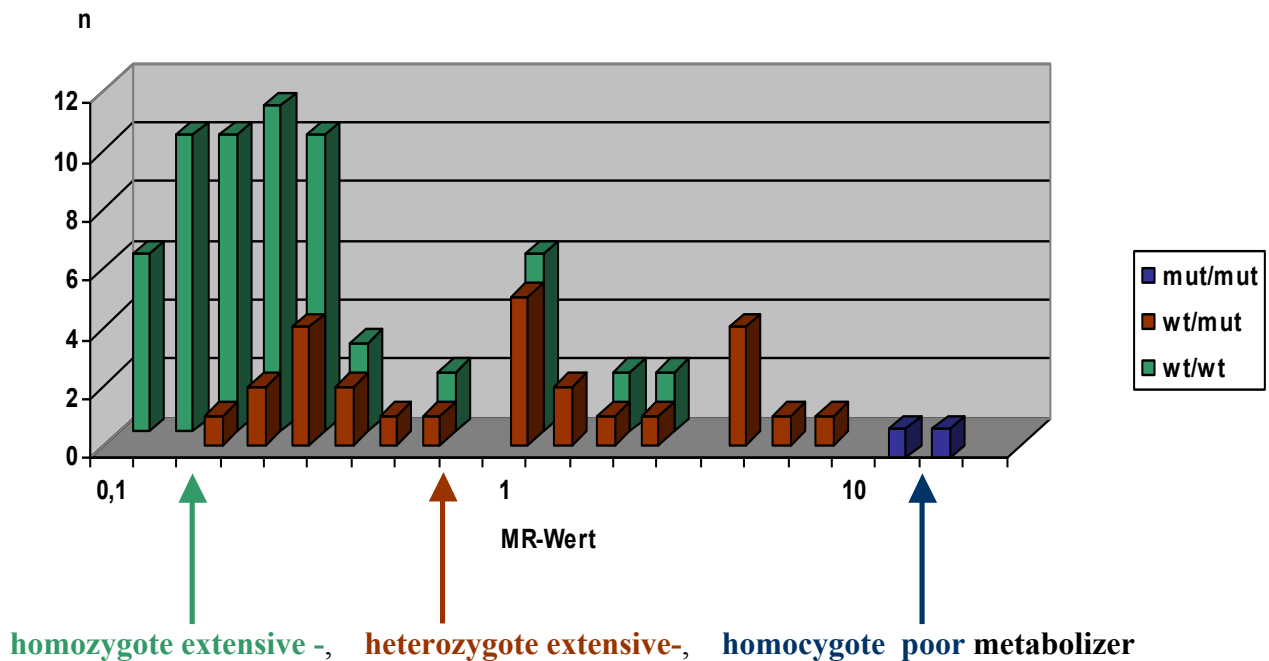


Abb. 4: Variabilität der Debrisoquine-4-Hydroxylierung<sup>19</sup>



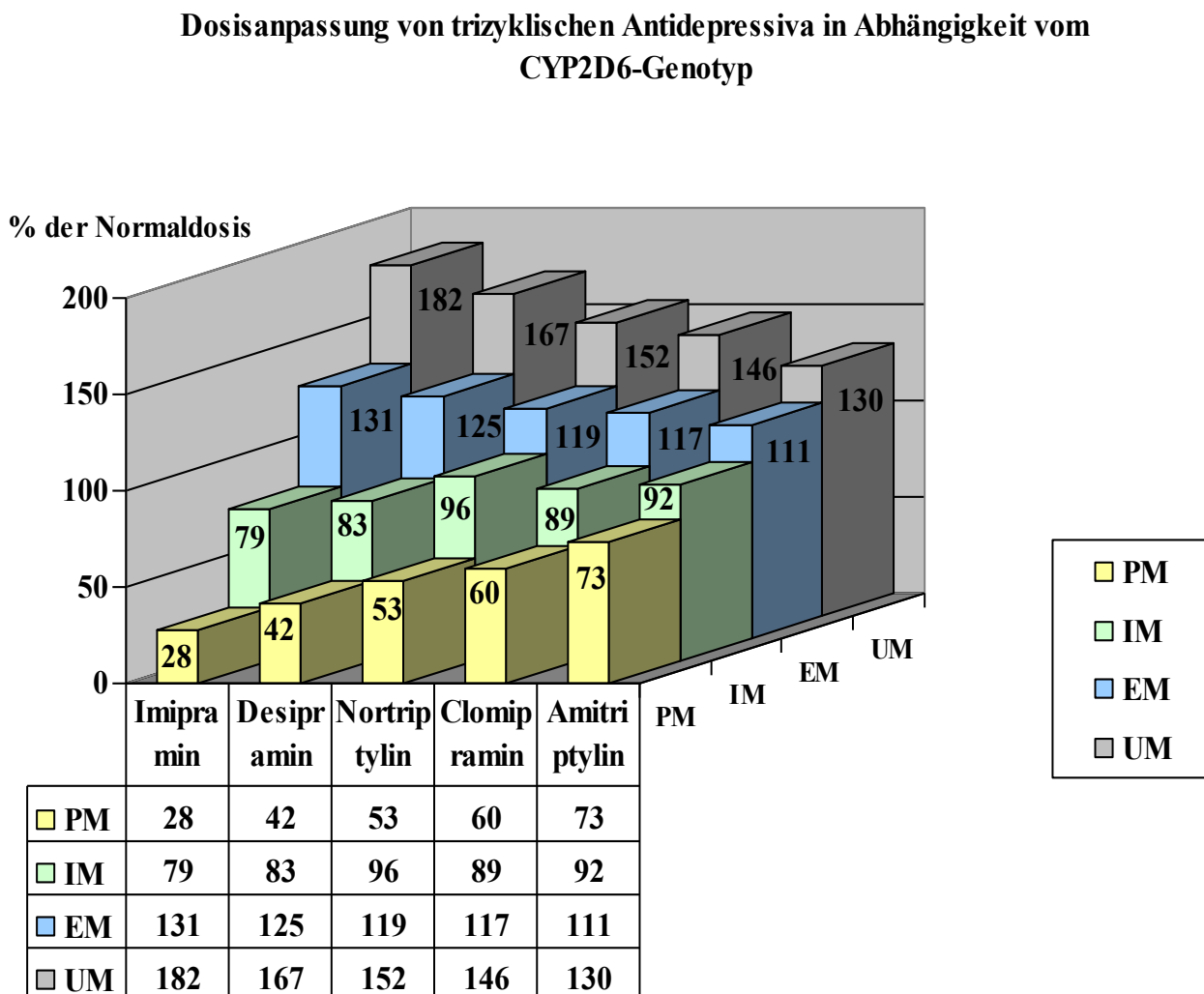
Die betroffenen Patienten können verschiedenste Varianten von CYP2D6 aufweisen, bisher wurden mehr als 50 identifiziert, fünf davon kommen sehr häufig vor. Beide mutierten Allele (autosomal-rezessiver Erbgang) bedingten entweder Funktionseinschränkung oder Funktionsverlust des Enzyms. Ebenso beobachtete man eine starke Zunahme der Enzymmenge bei einer Multiplikation von CYP2D6-Genen (ultraschnelle Metabolisierer).<sup>20</sup>

Für Substrate der entsprechenden CYPs besitzen PM eine verringerte Metabolisierungskapazität beziehungsweise eine verringerte hepatische Clearance (durch Gendeletion oder „loss-of-function“), was eine sehr hohe Arzneimittelkonzentrationen im Serum zur Folge haben kann mit entsprechendem Risiko für dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Aufgrund ihres hohen Metabolisierungsgrades (z.B. durch Allelervielfachung) erreichen UM bei Standarddosierung oft nicht ausreichende Wirkstoffkonzentrationen. Am besten untersucht ist der Polymorphismus von CYP 2D6. Der Phänotyp des Poor-metabolizer von CYP2D6 hat Aus-



wirkungen auf den Metabolismus von mehr als 25% aller gängigen Medikamente, da er zu einer erhöhten Konzentration nicht umgesetzter Xenobiotika führt.<sup>21</sup>

Abb. 5: Dosisanpassungen von trizyklischen Antidepressiva in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp. Die Werte der y-Achse werden als Prozentwert der vom Hersteller empfohlenen Dosis angegeben.<sup>22</sup>



Enzyminduktoren bzw. -inhibitoren können über das CYP-Enzymsystem eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der metabolischen Clearance zur Folge haben. Ein potenter Enzyminduktor ist Carbamazepin, das vorwiegend über CYP3A3/4 abgebaut wird, aber nicht nur dieses Enzym stark induziert sondern ebenso den Metabolismus vieler anderer Substanzen beschleunigt (so-

genannter Paninduktor). Auch Lebensmittel beeinflussen den Metabolismus, so kann der regelmäßige Konsum von Grapefruitsaft die Bioverfügbarkeit einiger Arzneimittel, wie beispielsweise Ciclosporin, über eine Hemmung von CYP 3A4 um ein Vielfaches steigern.<sup>23</sup> Die in Zigarettenrauch vorhandenen Benzpyrene sind wiederum potente Induktoren von CYP 1A2. Wird beispielsweise ein Antipsychotikum verordnet, welches vorwiegend über CYP1A2 metabolisiert wird (z.B. Olanzapin), können bei Rauchern die gemessenen Serumspiegel des Medikamentes deutlich niedriger sein als bei Nichtrauchern.<sup>24</sup>

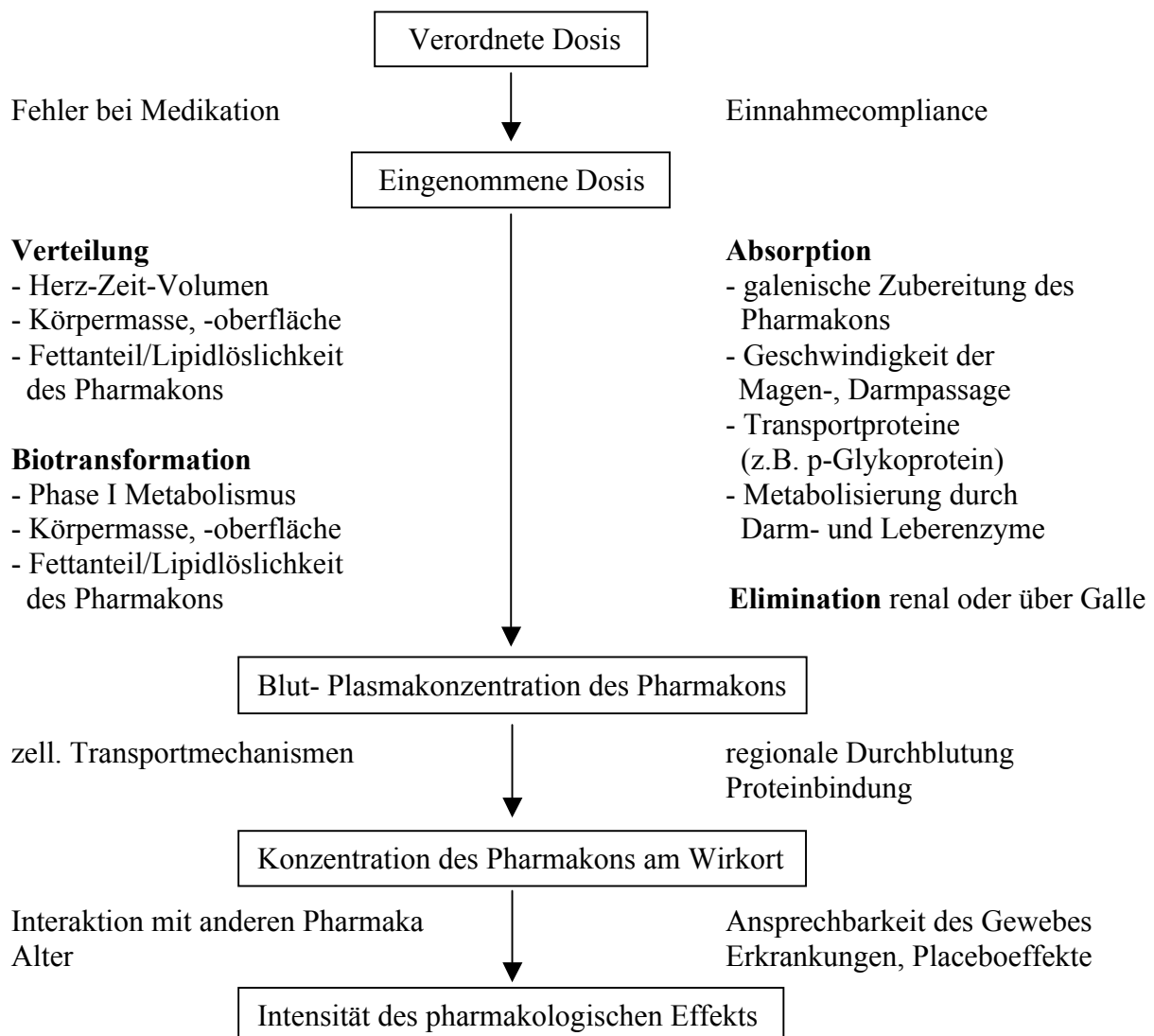
#### **1.2.4 Therapeutisches Drug Monitoring**

Die Überprüfung der Serumspiegel in der klinischen Praxis erfolgt durch das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) mit dem Ziel einer sichereren und effizienteren Arzneimitteltherapie.<sup>25</sup> Dabei wird vor allem der für das eingesetzte Medikament vorhandene therapeutische Referenzbereich als Maß für die zu erwartende, ausreichende bzw. mangelnde therapeutische Wirkung verwendet, bei Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Referenzbereiches wird eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen angenommen.

Für die klinische Wirkung eines Arzneimittels sind die individuelle Pharmakokinetik und Pharmakodynamik entscheidend. Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Arzneimitteln betreffen die Metabolisierung und Elimination, also beispielsweise hepatische Interaktionen. Pharmakodynamische Interaktionen geschehen am Wirkort (z.B. Rezeptoren im Gehirn), aber auch wirkortfern (z.B. QT-Verlängerung am Herzen). Die Auswirkungen einer veränderten Pharmakokinetik sowie mangelhafter Compliance oder veränderter Medikamentenabbau im Körper durch Rauchen oder Zusatzmedikation können durch das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden.<sup>27</sup>

TDM wird definiert als Bestimmung der Plasma- bzw. Serumkonzentration von Medikamenten, um eine kontrollierbare Pharmakotherapie zu ermöglichen. Die Plasma- bzw. Serumkonzentration bestimmter Pharmaka korrelieren besser mit therapeutischen oder toxischen Effekten als die eigentlich verabreichte Dosis. Dieses Monitoring ist besonders bei so genannten „critical dose drugs“ sinnvoll, also bei Medikamenten, die schon durch relativ kleine Konzentrationsänderungen erhebliche pharmakodynamische Unterschiede zeigen.<sup>14</sup>

Abb. 6: Einflussfaktoren auf Wirkung der verordneten Arzneimitteldosis<sup>14</sup>



Nach vorangegangenen Berichten aus Schweden, denen zufolge Blutspiegelmessungen, also TDM, zur psychiatrischen Therapieoptimierung geeignet seien, wiesen Bertilsson et al. als erste die klinische Relevanz von TDM mit einem pharmakogenetischen Test nach. So fanden sie bei einem Patienten mit genetischem Defekt der Debrisoquin-Hydroxilierung (durch CYP2D6 katalysiert) bei normaler Dosierung von Nortriptylin außergewöhnlich hohe Plasmaspiegel vor, assoziiert mit schweren Nebenwirkungen.<sup>26</sup>

In der Psychiatrie hat sich das TDM bisher für viele Medikamente etabliert, in erster Linie für Lithiumsalze, einige Antidepressiva und Antipsychotika. Gerade zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen mit Lithiumsalzen ist das TDM obligat wegen der niedrigen therapeutischen Breite des Medikaments. Zum Nachweis der Konzentration von Psychopharmaka sollte die Richtigkeit und Präzision über 85% liegen. Besonders geeignet sind hier immunologische Methoden wie Immunoassays aufgrund ihrer Schnelligkeit und Einfachheit. Allerdings fällt hier oft die Unterscheidung zwischen aktivem Medikament und ähnlichen Molekülen (Komedikation, Metaboliten) schwer, es kommt zu Kreuzreaktivität.<sup>26</sup>

Ausreichend sensitiv und selektiv sind chromatographische Techniken wie die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder die Gaschromatographie (GC), allerdings mit begrenztem Probendurchsatz. Dagegen ist die mit Massenspektroskopie gekoppelte Flüssigkeitschromatographie eine chromatographische Hochdurchsatzmethode (LC/MS) von höchster Selektivität und Sensitivität. Sehr teuer ist die zusätzliche Ergänzung der LC durch Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS).<sup>26</sup>

Zu einer evidenzbasierten Wirkstoffkonzentrationsbestimmung, die erfolgreich in der Praxis zur Therapieleitung eingesetzt werden kann, gehört neben zuverlässigen, validierten Bestimmungsmethoden die optimale Verwendung aller Informationen, die man aus der Konzentrationsbestimmung erhalten kann. Dabei bedarf es der Beurteilung der gemessenen Plasmakonzentration in Bezug auf den therapeutischen Referenzbereich. Eine weitere Verbesserung des

TDM ist die Verwendung eines dosisbezogenen Referenzbereiches (DR), da er die individuelle Clearance mit der zu erwartenden (dosisabhängigen) Clearance vergleicht und damit individuelle Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels aufzeigt. Beispiele hierfür sind Genpolymorphismen als Ursache für langsame/schnelle Metabolisierer, pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arznei-, Nahrungs- und Genussmitteln, mangelnde Compliance, Signalüberlagerungen verschiedener Medikamente bei der quantitativen Analyse im Labor sowie Veränderungen der Arzneimittelimination, die auf Alter des Patienten oder Erkrankungen der Ausscheidungsorgane (Leber und Niere) zurückzuführen sind. Man definiert als DR den Konzentrationsbereich, der sich für eine bestimmte Dosis unter Zugrundelegung der Clearance-Daten als Mittelwert  $\pm$  einfache Standardabweichung ( $\bar{x} \pm SD$ ) ergibt.<sup>27</sup>

Als „therapeutische Referenzbereiche“ (therapeutic range) bezeichnet man Wirkstoffkonzentrationsbereiche, deren unterer Grenzwert überschritten sein muss, damit der Eintritt der erwünschten Wirkung erwartet werden kann, deren oberer Grenzwert aber nicht überschritten werden soll, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. In einem Dosis-Konzentrations-Diagramm bilden sie eine Fläche zwischen den zur x-Achse parallelen Grenzwerten (Abb. 7).<sup>27</sup> Da die Bedeutung von Umweltfaktoren und pharmakogenetischen Hintergründen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnt und die Langzeitbehandlung mit psychotropen Medikamenten inzwischen zum Therapiestandard der Psychiatrie gehört, ist das TDM für eine optimale Behandlung psychiatrischer Patienten, vor allem bei Polypharmazie, essentiell.<sup>26</sup>

#### **1.2.5 Dosisbezogener Referenzbereich**

Neben der Frage, ob die gemessene Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Referenzbereich liegt, ist von Relevanz, ob die gemessene Wirkstoffkonzentration derjenigen erwarteten Wirkstoffkonzentration bei eingesetzter Dosis entspricht, die der Patientin bzw. dem Patienten

verschrieben wurde. Man berechnet mit Hilfe der Gleichungen (1)  $De=D/t=c \times Clt$  (totale Clearance  $Cl_t$ , Erhaltungsdosis  $De$ ) und Gleichung (2)  $Ds=c \times V$  (Verteilungsvolumen  $V$ ) einen „dosisbezogenen Referenzbereich“. Hierzu wird die entsprechende Gleichung nach der Konzentration aufgelöst (Gleichung (3) im steady state für die Dauertherapie), für die Clearance bzw. das Verteilungsvolumen werden Daten aus der Literatur eingesetzt, die an gesunden Probanden in Monotherapie erhoben wurden.

Gleichung (3) entspricht  $c=De \times F / \tau \times Clt$  (für  $De$ =Erhaltungsdosis [ng],  $F$ =Bioverfügbarkeit,  $\tau$ =Dosisintervall [h],  $Cl_t$ =totale Clearance [ml/h],  $c$ =Wirkstoffkonzentration [ng/ml]).<sup>27</sup>

Für die Dauertherapie definiert man als dosisbezogenen Referenzbereich denjenigen Konzentrationsbereich, der sich für eine bestimmte Dosis unter Zugrundelegung der Clearance – Daten als Mittelwert  $\pm$  einfache Standardabweichung ( $\bar{x} \pm SD$ ) ergibt: In ihm sollten sich 68,27% der Wirkstoffkonzentrationen der Patienten finden, die der Grundgesamtheit entsprechen, an denen die Wirkstoffkonstante für die proportionale Beziehung zwischen Dosis und Wirkstoffkonzentration ermittelt wurde (Normalverteilung der Clearance vorausgesetzt).

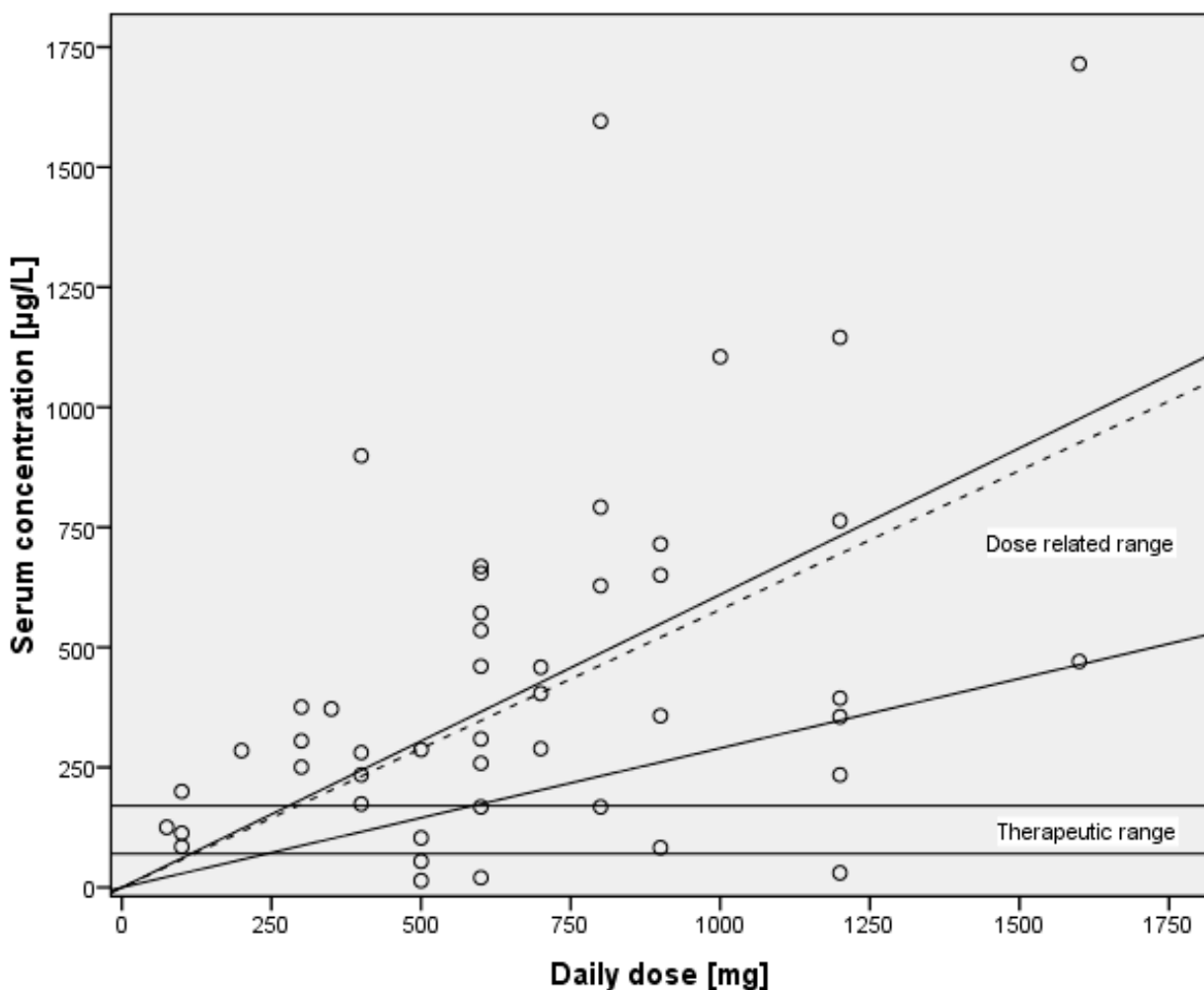
Diese Grundgesamtheit besteht in den meisten Fällen aus den gesunden Probanden der Phase-I-Zulassungsstudien, selten aus Patienten der Phase-II-Zulassungsstudien, die ohne Komorbiditäten an Krankheiten leiden, zu deren Behandlung der Wirkstoff später zugelassen wurde. Die Studienprobanden bzw. -patienten waren also unbehandelt bzw. standen unter Monotherapie mit dem Wirkstoff, sie zeigten keine Erkrankungen der Stoffwechselorgane und gehörten zu der Altersgruppe zwischen 18 und 65 Jahren. Nach diesem Ansatz können Abweichungen individueller Messwerte von den dosisbezogenen Referenzbereichen als Signal genutzt werden, um auf individuelle Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels aufmerksam zu machen.<sup>27</sup>

Da die Dosis im klinischen Alltag variabel ist, berechnen wir aus den konstanten Gliedern der Gleichung (3) aus der ermittelten Standardabweichung der Plasmakonzentration einen Faktor,

mit dem die Tagesdosis zu multiplizieren ist, um den für die vorliegende Blutprobe gültigen dosisbezogenen Referenzbereich zu erhalten.

Abb. 7 zeigt ein Dosis-Konzentrations-Diagramm mit den für die Interpretation von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen unter Dauertherapie bedeutsamen Referenzbereichen. Die Grenzen des therapeutischen Referenzbereiches (Therapeutic range) stellen sich durch Parallelen zur x-Achse dar. Der dosisbezogene Referenzbereich (Dose related range) ergibt einen sich nach rechts oben öffnenden, dreieckigen Datenbereich, dessen beide Schenkel sich im Ursprung des Diagramms (dem Nullpunkt) schneiden.<sup>28</sup> Die verabreichte Dosis wird aus den Angaben auf dem Anforderungsbogen entnommen.<sup>15</sup>

Abb. 7: Verteilung der Plasmakonzentrationen einer pharmakologischen Substanz in Abhängigkeit zur verordneten Dosis<sup>28</sup>



### 1.2.6 Neun-Felder-Tafel

Abb. 7 zeigt, dass beide Referenzbereiche zusammen neun unterschiedliche Möglichkeiten für die Beurteilung einer Wirkstoffkonzentration ergeben. Sie können in einer 9-Felder-Tafel veranschaulicht werden, deren Spalten die drei Möglichkeiten (zu niedrig, passend, zu hoch) des therapeutischen Referenzbereiches und deren Zeilen die entsprechenden drei Möglichkeiten des dosisbezogenen Referenzbereiches enthalten (Tab. 2).

Bei einem complianten Patienten mit normalem Metabolisierungsstatus ohne Arzneimittelinteraktion und empfohlener Tagesdosis ist die Wirkstoffkonzentration im Feld B2 zu erwarten. In den Feldern A1, B1, und C1 liegen alle Messwerte, die aufgrund eines zu schnellen Metabolismus (sowohl durch Enzyminduktion als auch durch genetische Veränderungen), bei fehlender Compliance oder bei noch nicht erreichtem pharmakokinetischen Gleichgewicht bei Aufdosierung in Relation zur verordneten Dosis zu niedrig sind.

In den Feldern A3, B3 und C3 finden sich umgekehrt all diejenigen Wirkstoffkonzentrationen, die aufgrund eines zu langsamen Metabolismus (sowohl durch Enzyminhibition, durch genetische Veränderungen als auch krankheits- und altersbedingt), bei vom Patienten gewollter oder unbeabsichtigter Überdosierung, bei noch nicht erreichtem pharmakokinetischen Gleichgewicht nach Dosisreduktion und auch bei laborchemisch bedingten Signalüberlagerungen in Relation zur verordneten Dosis zu hoch sind.

Außer den Wirkstoffkonzentrationen der Proben von Patienten in Feld B2 finden sich in Spalte B auch die Messwerte der Blutproben von Patienten, bei denen die ermittelte Plasmakonzentration im therapeutischen Referenzbereich liegt. Dieses kann trotz einer dosisabhängig zu niedrigen Plasmakonzentration (Feld B1) oder dosisabhängig zu hohen Konzentration (Feld B3, unser Beispiel) erreicht werden, also beispielsweise kann aufgrund einer hohen Tagesdosis bei



beschleunigtem Arzneimittelmetabolismus dennoch eine Konzentration im therapeutischen Referenzbereich resultieren.

Tab. 2: Die 9-Felder-Tafel zur Interpretation von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen <sup>27</sup>

	Therapeutischer Referenzbereich			
		Zu niedrig	Passend	Zu hoch
	Zu niedrig	A1	B1	C1
	passend	A2	B2	C2
	Zu hoch	A3	B3	C3

### 1.3 Fragestellung

Ziel vorliegender Arbeit ist die tabellarische Darstellung der relevanten CYP-450 Arzneimittelinteraktionen aller in MEDLINE für den Zeitraum von 1990 bis 2000 aufgelisteten Publikationen mittels Online-Datenbankrecherche (PUBMED<sup>®</sup>). Da diese Interaktionen sowohl online als auch in gedruckter Form bislang nur in verschiedenen Tabellen recherchierbar sind, die sich inhaltlich teilweise widersprechen, häufig unvollständig sind und denen hinterlegte Literaturangaben größtenteils fehlen, erfüllt die jetzt erarbeitete, hier vorliegende Interaktionstabelle zum einen den Zweck, einen mit Literaturangaben belegten Überblick bzgl. potentieller hepatischer Wechselwirkungen zu geben.<sup>29</sup> Zum anderen ist die Arbeit Bestandteil eines Projekts,

welches die komplette Darstellung der Transportsysteme sowie des Arzneimittelmetabolismus hepatischer Enzyme erfassen soll.

So steht die entstandene Interaktionstabelle zusammen mit den Literaturrecherchen anderer Dissertanten zur Beurteilung von Serumkonzentrationen sowie generell für Nachschlagewerke in den verschiedensten medizinischen Fachbereichen zur Verfügung. Im Speziellen stellen die erarbeiteten Inhalte eine Grundlage für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) im Labor der klinischen Pharmakologie/Psychopharmakologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum dar. Hierbei wird die Tabelle inkl. Literaturangaben im Rahmen eines größeren Projektes als Grundlage für die automatische Befundung von Plasmakonzentrationsbestimmungen verwendet werden. Dem anfordernden Arzt werden so zusätzlich zum Ergebnis der Konzentrationsbestimmung Informationen zu potentiellen Arzneimittelwechselwirkung, dem Abbauweg der eingesetzten Medikamente und eine Einschätzung des individuellen Metabolisierungsgrads bzgl. des zu bestimmten Medikamentes gegeben.

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Pubmed-Recherche**

In der MedLine-Datenbank Pubmed<sup>®</sup> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) wurde systematisch nach Artikeln über relevante CYP-450 Arzneimittelinteraktionen für den Zeitraum bis einschließlich 2000 gesucht. PubMed<sup>®</sup> ist eine umfassende biomedizinische Datenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) und Teil des „NCBI Entrez retrieval system“. In diesem inzwischen führenden System der Literatursuche im biomedizinischen Bereich werden

fast 5000 Zeitschriften sowie über 14 Millionen bibliographische Zitate erfasst, die mit der Originalliteratur und anderen Datenquellen verlinkt sind. Die Suche auf PubMed<sup>®</sup> erfolgt in der Wissenschaftssprache Englisch.

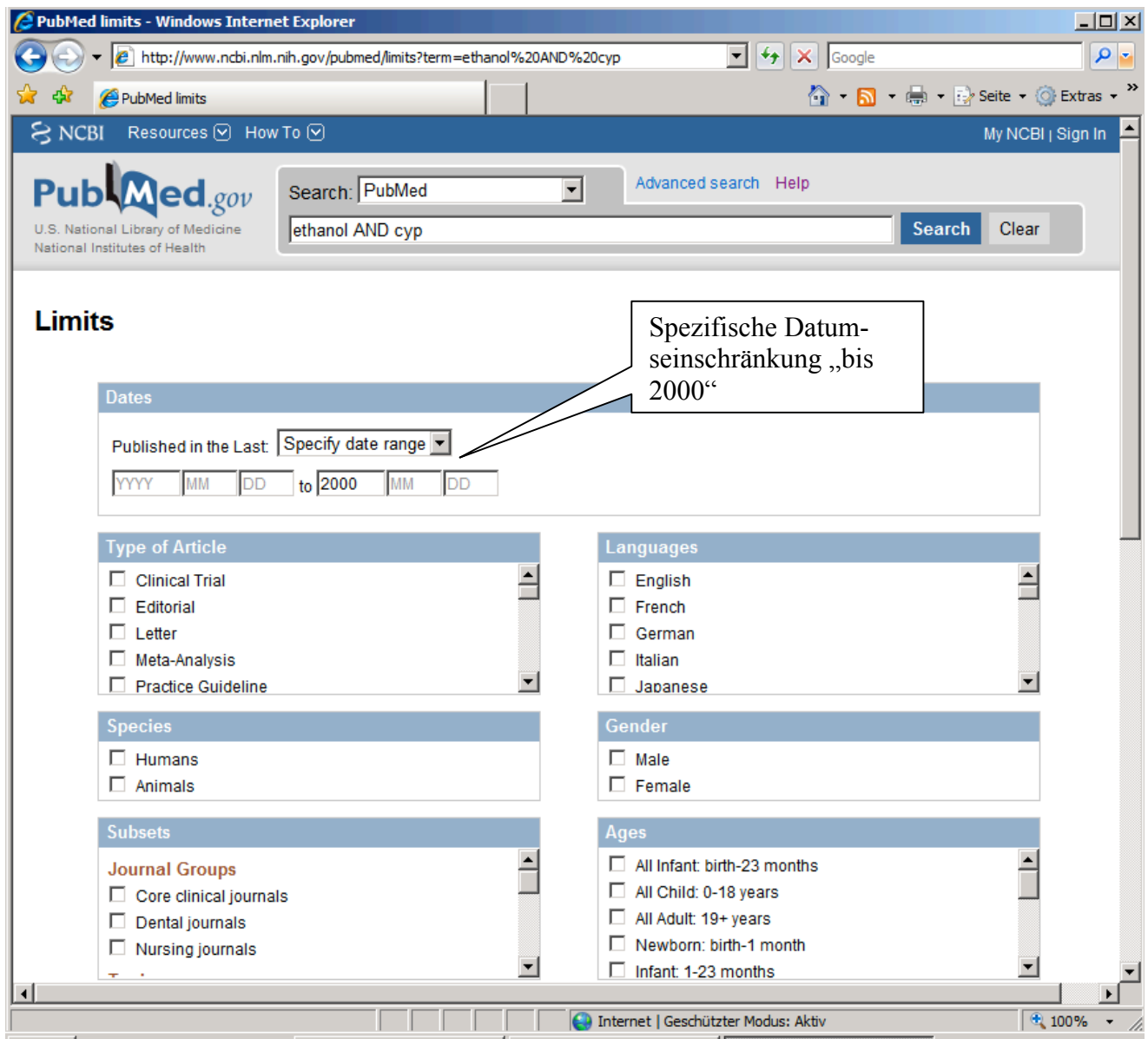
Über die Eingabe des Wirkstoffnamens und des Terms „AND CYP“ wurden für die jeweilige Substanz die für den betreffenden Zeitraum relevanten Arbeiten gefiltert, bei einer Trefferanzahl  $n > 500$  wurde die Suche über die spezifische Begrenzungsfunktion auf Originalarbeiten und Reviews beschränkt. Die Sucheingabe wird von Pubmed automatisch mit folgenden Daten verglichen: MeSH (Medical Subject Headings), einem standardisiertes System von Stichworten nach denen alle Einträge katalogisiert werden. Journals Translation Table, der Liste der Zeitschriften und deren Abkürzungen, sowie Author Index, einer Liste aller Autoren. Boole'sche Operatoren wie AND, OR, NOT, (), müssen groß geschrieben werden, um als solche erkannt zu werden. Eine sogenannte „Wildcard“ ermöglicht die Trunkierung mit Stern \* am Wortende, z.B. amino\* für aminoglutethimid, aminophylline u.v.m.

Abb. 8: PubMed® Suchergebnisse für „ethanol“ und „cyp“ mit „AND“ als Verknüpfung

The screenshot shows the PubMed website interface in Internet Explorer. The search query 'ethanol AND cyp' is entered in the search bar. The results are displayed in a summary format, sorted by 'Recently Added'. A yellow banner indicates 'Limits Activated: Publication Date to 2000'. The results list shows two articles, each with a checkbox for selection, the article title, authors, journal, year, volume, issue, pages, and PMID. The first article is 'Biotransformation of trichloroethylene in collagen gel sandwich cultures of rat hepatocytes' by De Smet K, Brüning T, Blaszkewicz M, Bolt HM, Vercruysse A, Rogiers V. The second article is 'Development of an intragastric enteral model in the mouse: studies of alcohol-induced liver disease using knockout technology' by Koh H, Bradford BU, Rusyn I, Fujii H, Matsumoto Y, Yin M, Thurman RG. The right sidebar shows 'Filter your results:' with 'All (90)', 'Review (12)', and 'Free Full Text (23)'. Below this, 'Titles with your search terms' lists several articles. Annotations with callout boxes point to various features: 'Suchbegriffe' points to the search bar; 'Anzeigeoption' points to the 'Display Settings' dropdown; 'Zitate pro Seite, Sortierung (Jahr), Ausgabeoptionen' points to the 'Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added' text; 'Einschränkungs-option, z.B. aus dem Jahr 2000 und älter (s.Abb. 10)' points to the 'Limits Activated' banner; 'Trefferzahl' points to the 'All (90)' filter result; 'Navigation' points to the 'Manage Filters' link; 'Aktivierte Einschränkungsoption, s.o. rechts' points to the 'Limits Activated' banner; 'Suche verwandter Artikel anhand der MESH-Terms' points to the 'Related articles' link; and 'Zitate im Summaryformat bestehend aus: Autorenliste, Titel, Zeitschrift, Jahrgang, Band (Heft): Seiten Pubmed-ID (Datenbanknummer)' points to the first article entry.

Die Ergebnisse können einzeln markiert (Box links) und mittels des „Display“-Felds und jeweiliger Anzeigeoptionen (Summary, Abstract oder Citation mit MESH-terms) geladen werden. Am einfachsten ist es jedoch, auf den Link mit den Autornamen zu klicken, um so zur Abstract-Anzeige zu gelangen. Da nach Artikeln über relevante CYP-450 Arzneimittelinteraktionen für den Zeitraum bis einschließlich 2000 gesucht wurde, war es nötig, die Suche via „limits“ einzuengen.

Abb. 9: Geöffnete Einschränkungsfunktion mit Datumslimit „bis zum Jahr 2000“





Die Ergebnisse wurden systematisch bearbeitet und auf CYP-Arzneimittelwechselwirkungen untersucht, via „Related Articles“ konnte auch nach verwandten Artikeln, bzw. anderen Verknüpfungen, sog. „Links“, gesucht werden. Waren keine Suchergebnisse ermittelbar, wurde der zu bearbeitende Arzneimittelname über die Datenbank MeSH (U.S. National Library of Medicine's controlled vocabulary used for indexing articles for MEDLINE/PubMed) auf rich-

tige Schreibweise und mögliche andere (englische) Schreibweisen überprüft und erneut in die Pubmed-Suche eingegeben.

## 2.2 Interaktionstabelle

Die Ergebnisse wurden in eine Interaktionstabelle eingetragen (vgl. 3. Ergebnisse), deren Spalten die relevanten CYP-450-Enzyme beinhalten und in deren Zeilen 504 gebräuchliche pharmakologische Substanzen eingetragen sind. Bei den Ergebnisartikeln war zu differenzieren zwischen In-vitro- und In-vivo-Studien, sowie Tier- und Humanversuchen, was die Erstellung einer Legende nötig machte. In-vitro-Versuch wurden mit Klammer gekennzeichnet „(X)“, In-vivo-Versuche ohne, „X“. Tierversuche erhielten eckige Klammern „[X]“. Bei gemischten Studien (In-vitro- und/oder In-vivo- und/oder Tierversuch) ohne Beschreibung der Einzelversuche wurden geschweifte Klammern benutzt „{X}“. In der vorliegenden Interaktionstabelle wurde eine semiquantitative Darstellung gewählt („x“ für Nebenabbauweg, „X“ für normale Metabolisierung, „XX“ für Hauptabbauweg), da sich genauere quantitative Angaben aus den Artikeln oft nicht ergaben. Medikamente mit induzierender bzw. inhibierender Wirkung sind grün bzw. rot hervorgehoben „X“, „X“.

Tab. 3: Legende

<b>Versuchsart</b>	<b>Symbol</b>
In-vivo	X
In-vitro	(X)
Tierversuch	[X]
In-vitro und/oder In-vivo und/oder Tierversuch	{X}
Computerbasiertes Modell	X <sub>C</sub>
<b>Metabolisierung des Medikaments</b>	<b>Symbol</b>
Hauptabbauweg	XX
Normale Metabolisierung	X
Nebenabbauweg	x
<b>Induktion/Inhibition durch Medikament</b>	<b>Symbol</b>
Induktion	
Inhibition	

Die Interaktionstabelle beinhaltet alle CYP-Formen, zu denen Ergebnisse gefunden wurden. Um die Übersichtlichkeit zu wahren, erfolgte eine Beschränkung auf die Wirkmechanismen der 22 wichtigsten CYP-Subtypen, weitere einzeln vorkommende Subtypen wurden jedoch in der Spalte „Sonstige“ explizit erwähnt. CYP-450-Interaktionen ab 2000 sowie die Metabolisierung der Medikamente über P-Glykoprotein, die UGT-Enzyme und andere Abbauwege (z.B. renal) wurden in anderen Arbeiten im Rahmen des Projekts ermittelt.

Zudem wurde jede Interaktion durch mindestens einen Artikel via Endnote im Literaturverzeichnis belegt, um größtmögliche Validität zu gewährleisten. Dies wird ergänzt durch die Bearbeitung von bis zu 500 Artikeln pro CYP-Medikamenten-Wechselwirkung, erst bei einer Fallzahl von  $n > 500$  wurde die Suche auf Reviews und Originalarbeiten beschränkt.

3. Ergebnisse

3.1 Tabelle der Interaktion

Legende:	X	In-vivo	Induktor Inhibitor	XX	beschriebener Hauptweg normale Metabolisierung geringe Metabolisierung
	(X)	In-vitro		X	
	[X]	Tierversuch		x	
	{X}	X, (X) u., o. [X]			
	X <sub>c</sub>	computerbasierendes Modell			

Tab. 4: Interaktionstabelle

Substanz	Tr	CYP 1A1	CYP 1A2	CYP 2A2	CYP 2A5	CYP 2A6	CYP 3A1	CYP 2B1/2	CYP 2B6	CYP 2B11	CYP 2C6	CYP 2C7	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C11	CYP 2C12	CYP 2C18	CYP 2C19	CYP 2D1	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5 /6	CYP 4A	son- stige
Acebutolol	0																							
Acenocouma- rol	1		X <sup>30</sup>											XX <sup>30</sup>				X <sup>30</sup>						
Acetamino- phen	12		X <sup>31</sup> X <sup>32</sup> (33)		X <sup>32</sup>															X <sup>(33)</sup>	X <sup>31</sup> (33) X <sup>31</sup> [33] 36 37/38	X <sup>31</sup> (33) X <sup>34</sup>		CYP 2G1 X <sup>34</sup>
Acetazolamid	1																					X <sup>40</sup>		
Acetyl- salicylsäure	1																				X <sup>41</sup>			
Äthanol	15	X <sup>42</sup>		CYP 2A	X <sup>52</sup>	X <sup>(45)</sup>						X <sup>(45)</sup>			X <sup>66</sup>						X <sup>42</sup> (45) [44] 47 (48) [49] (50) [51] (52) [53] (54) [55] 56 [57] (58) [59] (60) 61 (62) [63] (64) [65] (66)	X <sup>48</sup> [52] 67	X <sup>58</sup>	

























































### 3.2 Auswertung der Tabelle

Wie die Interaktionstabelle zeigt, konnten zu den meisten Substanzen verschiedene Abbau- sowie Induktions- und Inhibitionswege über CYP-Enzyme gefunden werden. Eine Übersicht über die Studien- sowie Versuchsarten, Metabolisierungswege und Versuchsbereiche in diesem Zeitraum zeigt Tab. 5. Fehlende Daten zu Studien- und Versuchsart beziehungsweise zum Metabolisierungsweg wurden in den Veröffentlichungen nicht näher beschrieben und als „Sonstige“ gekennzeichnet.

Tab. 5: Quantitative Darstellung der Studienart von 1990 – 2000

<b>Untersuchte Veröffentlichungen</b>	<b>Menge n = 766</b>
<b>Studienart</b>	
In-vivo	75
In-vitro	373
<b>Versuchsart</b>	
Tierversuche, davon	183, davon
Regenbogenforelle	1
Mäuse	34
Ratten	114
Hamster	4
Meerschweinchen	2
Kaninchen	4
Wachtel	1
Huhn	1
Adeliepinguine	1
Alligator	1
Schwein	8
Hunde	9, davon
Beagle	3
Greyhound	2
Mixed breed dog	2
Affen	2
Beluga-Wal	1
In-vitro- und/oder In-vivo- und/oder Tierversuch	8
Computerbasiertes Modell	1
Sonstige	126
<b>Metabolisierung des Medikaments</b>	
Hauptabbauweg	55
Normale Metabolisierung	527

Nebenabbauweg	55
Sonstige	129
<b>Forschungsort</b>	
USA	280
Südamerika	2
Kanada	45
Europa	249
Asien	146
Australien	41
Sonstige	3
<b>Bereich, Auftraggeber</b>	
Klinik	24
Universität	433
Sonstige (Labore, Pharmaunternehmen, Staat)	309

### 3.2.1 Inhibierende, induzierende Wirkung oder Substrat

Die Untersuchung, wie häufig ein Medikament als Induktor/Inhibitor/Substrat genannt wurde, ergab eine weit höhere Ergebniszahl, als n (die Gesamtzahl der untersuchten Veröffentlichungen) es erlauben würde, da hier auch Querverweise miteinbezogen wurden. So wurde oft ein Medikament innerhalb eines Artikels beispielsweise als Substrat für mehrere CYP-Enzyme genannt, wirkte also sowohl induzierend als auch inhibierend, etc., siehe unten.

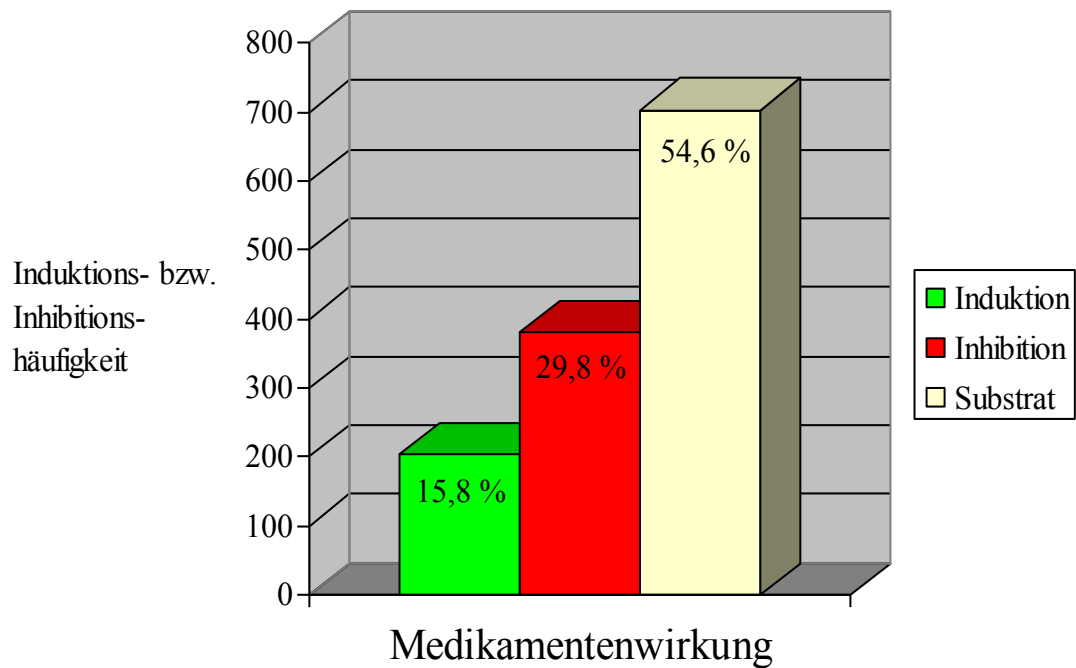
Tab. 6: Verteilung

<b>Induktion/Inhibition durch Medikament</b>	<b>Gesamtzahl der Enzymwirkungen n*=1287</b>
Induktion	204
Inhibition	380
Substrat	703

Neben dem hohen Anteil von Substraten (54,6%) fällt auf, dass fast doppelt so viele potentielle Inhibitoren (29,8%) wie Induktoren (15,8%) gefunden wurden, Ethanol führt im Wesentlichen zu einer Induktion der untersuchten Enzyme, ebenso wie Carbamazepin, Dexamethason oder Phenobarbital. Beispiele für eine Inhibition von CYP-Enzymen sind Amitryptilin, Diethyl-

dithiocarbamat oder Fluvoxamin. Die in den Abbildungen folgenden Prozentwerte sind nach mathematischen Standards gerundet auf die erste Kommastelle.

Abb. 10: Induktion/Inhibition der Medikamente gesamt

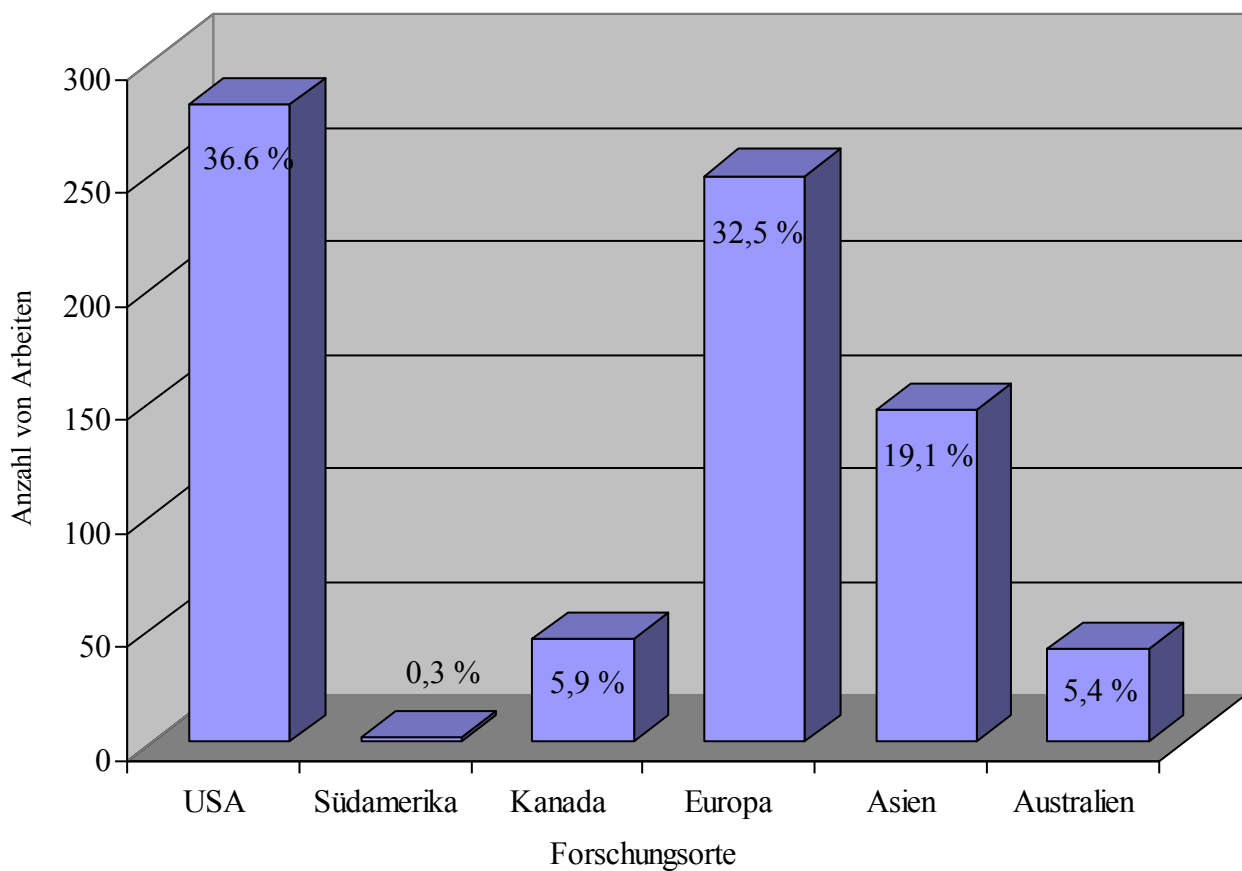


Einige Medikamente zeigten sowohl inhibierende als auch induzierende Eigenschaften (z.B. Tacrin, Quinidin, Omeprazol), auch beim gleichen CYP-Enzym, wie zum Beispiel CYP2D6 und Haloperidol, Clonazepam und CYP2B oder Alkohol und CYP1A2, was vom jeweiligen Genotyp abhängt. Konkrete Aussagen zum Hauptabbauweg wurden bei 7,2% der Arbeiten (55) getroffen, bei ebenfalls 7,2% wurde der Nebenabbauweg konkret benannt. Die meisten Medikamente werden über CYP 3A4 (5/6) verstoffwechselt, gefolgt von CYP 1A2 und 2C9.

### 3.2.2 Anteil der jeweiligen Länder an den Publikationen

Die Mehrzahl der Arbeiten, 36,6%, wurde in den USA veröffentlicht, gefolgt von Europa mit 32,5%. (Deutschland: 35 Arbeiten, 4,6%).

Abb. 11: Veröffentlichungen nach Publikationsland/-kontinent



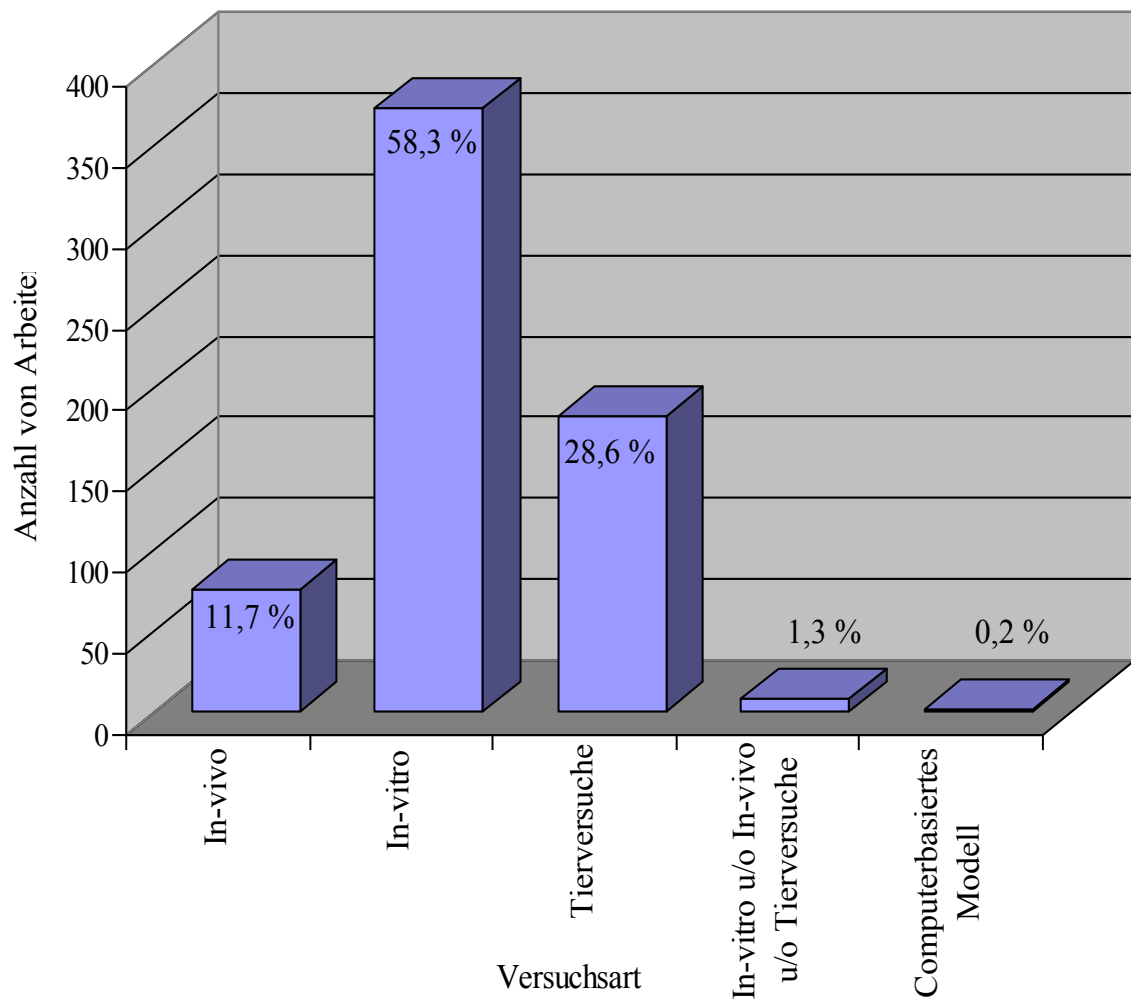
Tab. 7: Publikationen nach Publikationsland/-kontinent

Forschungsort	Anzahl der Artikel n = 766
USA	280
Südamerika	2
Kanada	45
Europa	249
Asien	146
Australien	41

### 3.2.3 Versuchsarten

Der größte Teil der untersuchten Arbeiten sind In-vitro-Versuche (373=48,7%), gefolgt von Tierversuchen (183=23,9%, teils In-vitro, teils In-vivo).

Abb. 12: Versuchsarten



Tab.8: Publikationen nach zu Grunde liegender Studienart

Versuchsart	Anzahl Publikationen n = 766
In-vivo	75
In-vitro	373
Tierversuche	183
In-vitro und/oder In-vivo und/oder Tierversuch	8
Computerbasiertes Modell	1
Sonstige	126

Auffallend ist die große Vielfalt an verschiedenen Versuchsobjekten; neben den bekanntermaßen am häufigsten verwendeten Ratten (62,3%) wurde auch an Adeline-Pinguinen, Alligatoren und Belugawalen bzw. deren Zellen geforscht (jeweils eine Studie).

Tab. 9: Tierversuche nach Tierart

<b>Tierversuche, davon</b>	<b>183, davon</b>
Adeliepinguine	1
Affen	2
Alligator	1
Beluga-Wal	1
Hamster	4
Huhn	1
Hunde	9, davon
Beagle	3
Greyhound	2
Mixed breed dog	2
Kaninchen	4
Mäuse	34
Meerschweinchen	2
Ratten	114
Regenbogenforelle	1
Schwein	8
Wachtel	1

### 3.2.4 Interaktionshäufigkeit der untersuchten Cytochrom-P-450-Enzyme

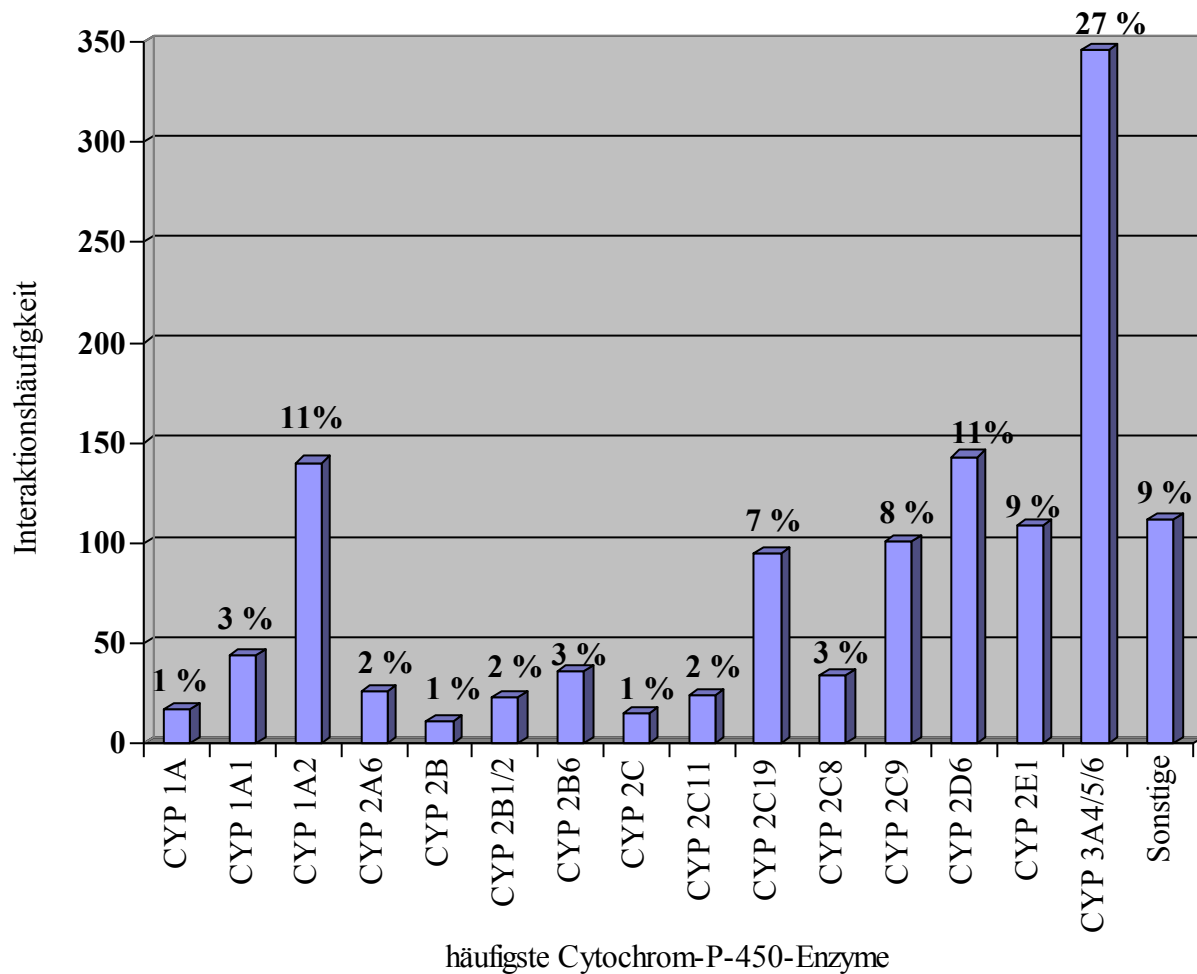
Die häufigsten Interaktionen zeigen sich bei CYP 3A4/5/6 (27%), CYP 2D6 (11%) und CYP 1A2 (11%).

Tab. 10: Tabelle der Cytochrom-P-450-Enzyme mit den häufigsten Interaktionen\*

<b>CYP 1A</b>	<b>CYP 1A1</b>	<b>CYP 1A2</b>	<b>CYP 2A6</b>	<b>CYP 2B</b>	<b>CYP 2B1/2</b>	<b>CYP 2B6</b>	<b>CYP 2C</b>	<b>CYP 2C11</b>	<b>CYP 2C19</b>	<b>CYP 2C8</b>	<b>CYP 2C9</b>	<b>CYP 2D6</b>	<b>CYP 2E1</b>	<b>CYP 3A4/5/6</b>
17	44	140	26	11	23	36	15	24	95	34	101	143	109	346

\*Sonstige CYP-P-450-Enzyme ( $\leq 10$  Treffer) : 112

Abb. 13: Häufigste Metabolisierungswege der Cytochrom-P-450-Enzyme



#### 4. Diskussion

Die publizierten Untersuchungen bezüglich der Metabolisierungs- und Abbauewege von Arzneimitteln über das Cytochrom-P-450-Enzym im Zeitraum von 1990 bis 2000 wurden umfassend untersucht und ergaben folgende Diskussionsgrundlage: Viele Metabolisierungswege sind durch mehrere Artikel belegt (vgl. beispielsweise Äthanol und CYP 2E1, Carbamazepin und CYP 3A4/5/6, etc.). Die Recherche lieferte eine große Menge an Ergebnissen - 766 Literaturhinweise allein in der Interaktionstabelle - genau untersucht werden konnte auch, wie viele

Medikamente über das jeweilige Enzym verstoffwechselt wurden - die meisten über CYP 3A4/5/6 mit 346 Literaturstellen.

Im untersuchten Zeitraum fiel der Anteil der In-vivo-Studien sehr gering aus, mit nur 9,8 %. Bei einer Artikelzahl von n=766 fanden sich 75 In-vivo-Studien, dem gegenüber stehen 373 In-vitro-Studien (48,7%) und 183 Tierversuche (23,9%). Die Tierversuchs-Studien stellen sich sehr heterogen dar, 114 von den 183 Versuchen wurden an Ratten durchgeführt (62,3%), nur zwei Versuche an Primaten. Die Ergebnisse von Tierexperimenten oder In-vitro-Untersuchungen sind von eher eingeschränkter Aussagekraft, da ihre Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen anwendbar sind.<sup>797</sup> Tierexperimente sind aufgrund der ausgeprägten Speziesunterschiede generell im Ergebnis nicht gut klinisch verwertbar.<sup>798</sup> Bei In-vitro-Studien werden häufig hepatische mikrosomale Präparationen verwendet. Diese experimentellen Ansätze führen zu einigen methodischen Problemen: so wird beispielsweise eine Induktion nicht festgestellt, wenn diese auf der Transkriptionsebene stattfindet. Faktoren wie lokale Konzentration der Substanzen in der Leber, die Bioverfügbarkeit der untersuchten Substanz und sekundäre Effekte von Metaboliten bleiben unberücksichtigt.<sup>799</sup> Deshalb sind In-vivo-Untersuchungen am Menschen für klinisch relevante Aussagen von großer Bedeutung. Wünschenswert wäre demnach künftig eine größere Anzahl an kontrollierten klinischen Studien mit ausreichenden Fallzahlen. Diese Untersuchungen sind sehr wichtig, um die im klinischen Alltag gebräuchlichen Medikamentenkombinationen auf Wechselwirkungen bezüglich Plasmakonzentrationen und psychopathologischen Folgeerscheinungen zu prüfen.<sup>799</sup>

Für eine verbesserte Arzneimittelsicherheit bietet sich an, bei Zulassungsstudien pharmakogenetische und pharmakokinetische Daten mit zu erheben, was derzeit schon teilweise der gängigen Praxis entspricht.



## 5. Zusammenfassung

Das Cytochrom-P450-Enzymsystem ist für zahlreiche Medikamenteninteraktionen verantwortlich. Die Kenntnis der Eliminationswege pharmakologischer Substanzen ist von großer Bedeutung, um Arzneimittelinteraktionen mit potentiell schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu vermeiden und die Pharmakotherapie von Patienten in allen medizinischen Fachbereichen weiter zu optimieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden Cytochrom-450-Arzneimittelinteraktionen von 504 Medikamenten und 27 verschiedenen CYP-Genen für den Zeitraum von 1990 bis 2000 mittels Suche in der MedLine-Datenbank Pubmed<sup>®</sup> recherchiert und tabellarisch dargestellt. Unterschieden wurde zwischen In-vitro- und In-vivo-Studien sowie Tier- und Humanversuchen. Auch wurde zwischen Nebenabbauweg, normaler Metabolisierung und Hauptabbauweg differenziert. Arzneistoffe mit inhibierender bzw. induzierender Wirkung wurden rot bzw. grün hervorgehoben.

Bei über der Hälfte der untersuchten Interaktionen wirkten die Enzyme als Substrat, bei einem Drittel als Inhibitoren und einem Sechstel als Induktoren. Äthanol führt im Wesentlichen zu einer Induktion der untersuchten Enzyme ebenso wie Carbamazepin, Dexamethason oder Phenobarbital. Die meisten Medikamente werden über CYP 3A4/5/6 verstoffwechselt, gefolgt von CYP 1A2 und 2C9. Der größte Teil der untersuchten Arbeiten sind In-vitro-Versuche (48,7%), gefolgt von Tierversuchen (23,9%).

Da In-vitro-Untersuchungen – meist hepatische mikrosomale Präparationen – als experimentelle Versuche eine Reihe von methodischen Problemen beinhalten und Faktoren wie Bioverfügbarkeit oder Metaboliteneffekte nicht berücksichtigen können, wäre eine höhere Zahl an In-vivo-Untersuchungen aus dem klinischen Alltag in der Studienlandschaft künftig von Vorteil für die Weiterentwicklung einer möglichst arzneimittelinteraktionsarmen Pharmakotherapie.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen als Grundlage für Nachschlagewerke im klinischen Alltag sowie zur Befundung von Serumkonzentrationsbestimmungen. Die erhobenen Daten werden für das therapeutische Drug Monitoring des Labors der klinischen Pharmakologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum in die Befundung möglicher relevanter Arzneimittelinteraktionen einfließen. Dabei sollen die substanzspezifischen Interaktionen in einem automatisierten Befundsystem hinterlegt werden.

## 6.      **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Prozentualer Anteil der einzelnen Cytochrom P450-Enzyme an der enzymatischen Phase I- Gesamtaktivität bzw. einzelner Transferasen	
Phase II-Gesamtaktivität	12
Abb. 2: CYP-Verteilung	12
Abb. 3: CYP 2D6 Polymorphismus	13
Abb. 4: Variabilität der Debrisoquine-4-Hydroxylierung	14
Abb. 5: Dosisanpassungen von trizyklischen Antidepressiva in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp	15
Abb. 6: Einflussfaktoren auf Wirkung der verordneten Arzneimitteldosis	17
Abb. 7: Verteilung der Plasmakonzentrationen einer pharmakologischen Substanz in Abhängigkeit zur verordneten Dosis	21
Abb. 8: PubMed <sup>®</sup> Suchergebnisse für „ethanol“ + „cyp“ mit „AND“ als Verknüpfung	26
Abb. 9: Geöffnete Einschränkungsfunktion mit Datumslimit „bis zum Jahr 2000“	27
Abb. 10: Induktion/Inhibition der Medikamente gesamt	57
Abb. 11: Veröffentlichung nach Publikationsland/-kontinent	58
Abb. 12: Versuchsarten	59
Abb. 13: Häufigste Metabolisierungswege der Cytochrom-P-450-Enzyme	61

## **7. Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Die wichtigsten CYP-Polymorphismen	8
Tab. 2: Die 9-Felder-Tafel zur Interpretation von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen	22
Tab. 3: Legende	29
Tab. 4: Interaktionstabelle	30
Tab. 5: Quantitative Darstellung der Studienart von 1990 – 2000	55
Tab. 6: Verteilung	56
Tab. 7: Publikationen nach Publikationsland/-kontinent	58
Tab. 8: Publikationen nach zu Grunde liegender Studienart	59
Tab. 9: Tierversuche nach Tierart	60
Tab.10: Tabelle der Cytochrom-P-450-Enzyme mit den häufigsten Interaktionen	60

## 8. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> **Busse B.** Arzneimitteltherapie: Genetisch bedingte Nebenwirkungen vermeiden. Deutsches Ärzteblatt. 2004, VOL: 101 (19); p. 17 /20040507/ online unter <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=dimdi&id=41734>, 16.11.2008
- <sup>2</sup> **König F. Kaschka W.** Interaktionen und Wirkmechanismen ausgewählter Psychopharmaka. 2. Auflage. Stuttgart: G. Thieme. 2003;
- <sup>3</sup> <http://flexikon.doccheck.com/Arzneimittelinteraktion/>: Homepage des Online-Medizinlexikons zum Mitmachen; 16.11.2008
- <sup>4</sup> **Estler C. Schmidt H.** Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl., Stuttgart, Schattauer, 2006, S. 47 f.
- <sup>5</sup> **Mutschler, Geisslinger,** Arzneimittelwirkungen, 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, S.114f.
- <sup>6</sup> <http://edoc.mdc-berlin.de/4123/>, 08.11.20010.
- <sup>7</sup> **Berthold H.,** Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie, 2. Auflage. Stuttgart, Jena, München, Urban & Fischer. 2002; 91ff.
- <sup>8</sup> **Linnemann M. Kühl M.** Biochemie für Mediziner, 7. Auflage. Heidelberg, Berlin: Springer. 2005; 468 ff.
- <sup>9</sup> **Rassow J. Hauser K. Netzker R. Deutzmann R.** Duale Reihe Biochemie. 2. Auflage. Stuttgart: G.Thieme. 2008; 443f.
- <sup>10</sup> **Hirsch-Kauffmann M. Schweiger M.** Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler. 6. Auflage, Stuttgart: G. Thieme; 139f.
- <sup>11</sup> **Janning W. Knust E.** Genetik: allgemeine Genetik, molekulare Genetik, Entwicklungs-genetik. Stuttgart: G. Thieme. 2004; 72.
- <sup>12</sup> **Wehling M.** Klinische Pharmakologie. 1. Auflage. Stuttgart: G. Thieme. 2005; 12.
- <sup>13</sup> **Oberdisse E. Hackenthal E.** Kuschinsky K. Pharmakologie und Toxikologie. 3. Auflage. Heidelberg, Berlin: Springer. 1999: 38ff.
- <sup>14</sup> **Renz H.** Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Pathophysiologie Patho-biochemie Hämatologie. 1. Auflage. Berlin: 2003; De Gruyter. 615ff.
- <sup>15</sup> **Aktories K. Förstermann U. Hofmann F. Forth W.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart, Jena, München: Urban & Fischer. 2009;
- <sup>16</sup> nach **Evans W, Relling M,** Science 286:487-491, 1999,  
<http://www.sciencemag.org/content/286/5439/487.full?ijkey=IL8G24br8f/rw>

- <sup>17</sup> nach Zentrum für Bioinformatik, Uni-Saarland,  
[http://gepard.bioinformatik.uni-saarland.de/old\\_html/people/hutter/dd10.pdf](http://gepard.bioinformatik.uni-saarland.de/old_html/people/hutter/dd10.pdf)
- <sup>18</sup> **Lamba et al.** Adv Drug Deliv Rev 54:1271 (2002)/Dai et al, J Pharmacol Exper Ther 299:825 (2001)
- <sup>19</sup> nach Lit: **Winkler T.** Deutsche Apothekerzeitung 140 (2000) 38;
- <sup>20</sup> **Mutschler, Geisslinger**, Arzneimittelwirkungen, 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, S.114f.
- <sup>21</sup> **H.K.Kroemer & M.Eichelbaum.** Life Sci. 56 (1995) 2285
- <sup>22</sup> nach **Kirchheiner et al.**, 2004
- <sup>23</sup> **W**, Grapefruitsaft und Arzneimittelnebenwirkungen, Dtsch Arztebl 2007, 104(6): A-353 / B-312 / C-299, MEDIZIN: Referiert,  
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=5493>, 07.01.2009
- <sup>24</sup> **Blaeser-Kiel G**, Depressionen: Bei Senioren spät oder gar nicht diagnostiziert, Dtsch Arztebl 2006; 103(51-52): A-3462 / B-3013 / C-2889, MEDIZINREPORT,  
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=53939>, 07.01.2009
- <sup>25</sup> <http://www.klinchem.med.tu-muenchen.de/forschung/steimer/tdm.html>, 08.02.2009
- <sup>26</sup> <http://www.ppt-online.de/PPT2005/tdm-konsensus.pdf>
- <sup>27</sup> **Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M**, Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung, Nervenarzt 2008, DOI 10.1007/s00115-008-2471-9, © Springer Medizin Verlag 2008
- <sup>28</sup> **AGTDM** Arbeitsgruppe Therapeutisches Drug Monitoring, **AGNP** Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
- <sup>29</sup> **Mehler-Wex C, Kölch M**, Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter Depression in Children and Adolescents, Dtsch Arztebl 2008; 105(9): 149-55, DOI: 10.3238/arztebl.2008.0149, MEDIZIN: Übersichtsarbeit,  
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=59092>, 19.10.2008
- <sup>30</sup> **Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH.**, Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. Drug Metab Dispos. 2000 Nov;28(11):1284-90. PMID: 11038154
- <sup>31</sup> **Lehmann DE**, Enzymatic shunting: resolving the acetaminophen-warfarin controversy. Pharmacotherapy. 2000 Dec;20(12):1464-8. PMID: 11130219

- <sup>32</sup> **Sarich T, Kalhorn T, Magee S**, The effect of omeprazole pretreatment on acetaminophen metabolism in rapid and slow metabolizers of S-mephenytoin, *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Jul;62(1):21-8, PMID: 9246016
- <sup>33</sup> **Zhou L, Erickson RR, Hardwick JP**, Catalysis of the cysteine conjugation and protein binding of acetaminophen by microsomes from a human lymphoblast line transfected with the cDNAs of various forms of human cytochrome P450, *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 May;281(2):785-90, PMID: 9152386
- <sup>34</sup> **Genter MB, Liang HC, Gu J**, Role of CYP2A5 and 2G1 in acetaminophen metabolism and toxicity in the olfactory mucosa of the Cyp1a2(-/-) mouse, *Biochem Pharmacol.* 1998 Jun 1;55(11):1819-26, PMID: 9714300
- <sup>35</sup> **Sinclair JF, Szakacs JG, Wood SG**, Short-term treatment with alcohols causes hepatic steatosis and enhances acetaminophen hepatotoxicity in Cyp2e1(-/-) mice, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000 Oct 15;168(2):114-22. PMID: 11032766
- <sup>36</sup> **Thummel KE, Slattery JT, Ro H**, Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jun;67(6):591-9, PMID: 10872641
- <sup>37</sup> **Brackett CC, Bloch JD**, Phenytoin as a possible cause of acetaminophen hepatotoxicity: case report and review of the literature, *Pharmacotherapy.* 2000 Feb;20(2):229-33, PMID: 10678302
- <sup>38</sup> **Tanaka E.**, In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans, *J Clin Pharm Ther.* 1998 Aug;23(4):247-55, PMID: 9867310
- <sup>39</sup> **Favre C, Monti JA, Scapini C**, Putrescine decreases cytochrome P450 3A4 levels during liver regeneration in the rat, *J Hepatol.* 1998 Apr;28(4):700-8, PMID: 9566840
- <sup>40</sup> **Spina E, Pisani F, Perucca E**, Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update, *Clin Pharmacokinet.* 1996 Sep;31(3):198-214, PMID: 8877250
- <sup>41</sup> **Damme B, Darmer D, Pankow D**, Induction of hepatic cytochrome P4502E1 in rats by acetylsalicylic acid or sodium salicylate, *Toxicology.* 1996 Jan 8;106(1-3):99-103, PMID: 8571407
- <sup>42</sup> **Zhang L, Weddle DL, Thomas PE**, Low levels of expression of cytochromes P-450 in normal and cancerous fetal pancreatic tissues of hamsters treated with NNK and/or ethanol, *Toxicol Sci.* 2000 Aug;56(2):313-23, PMID: 10910989
- <sup>43</sup> **Ardies CM, Smith TJ, Kim S**, Induction of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) activation in rat lung microsomes by chronic ethanol consumption and repeated running exercise, *Cancer Lett.* 1996 Jun 5;103(2):209-18, PMID: 8635159

- <sup>44</sup> **Kishimoto R, Ueda M, Yoshinaga H**, Combined effects of ethanol and garlic on hepatic ethanol metabolism in mice, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1999 Jun;45(3):275-86, PMID: 10524347
- <sup>45</sup> **Oinonen T, Ronis M, Wigell T**, Growth hormone-regulated periportal expression of CYP2C7 in rat liver, *Biochem Pharmacol*. 2000 Mar 1;59(5):583-9, PMID: 10660124
- <sup>46</sup> **Tanaka E, Misawa S**, Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants -- an update, *J Clin Pharm Ther*. 1998 Oct;23(5):331-6, PMID: 9875680
- <sup>47</sup> **Kono H, Bradford BU, Rusyn I**, Development of an intragastric enteral model in the mouse: studies of alcohol-induced liver disease using knockout technology, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(4):395-400, PMID: 11180860
- <sup>48</sup> **Niemelä O, Parkkila S, Juvonen RO**, Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases, *J Hepatol*. 2000 Dec;33(6):893-901, PMID: 11131450
- <sup>49</sup> **Mantle D, Preedy VR**, Free radicals as mediators of alcohol toxicity, *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1999 Nov;18(4):235-52, PMID: 10687026
- <sup>50</sup> **Navasumrit P, Ward TH, Dodd NJ**, Ethanol-induced free radicals and hepatic DNA strand breaks are prevented in vivo by antioxidants: effects of acute and chronic ethanol exposure, *Carcinogenesis*. 2000 Jan;21(1):93-9, PMID: 10607739
- <sup>51</sup> **Kono H, Bradford BU, Yin M**, CYP2E1 is not involved in early alcohol-induced liver injury, *Am J Physiol*. 1999 Dec;277(6 Pt 1):G1259-67, PMID: 10600824
- <sup>52</sup> **Niemelä O, Parkkila S, Pasanen M**, Induction of cytochrome P450 enzymes and generation of protein-aldehyde adducts are associated with sex-dependent sensitivity to alcohol-induced liver disease in micropigs, *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):1011-7, PMID: 10498654
- <sup>53</sup> **Kolarović J, Mikov M, Ristovski V**, The influence of anesthetic concentrations of enflurane and ethanol on caffeine metabolism in mice, *Exp Toxicol Pathol*. 1999 Jul;51(4-5):347-51, PMID: 10445395
- <sup>54</sup> **Stawowy P, Bonnet R, Rommelspacher H**, The high-affinity binding of [3H]norharman ([3H]beta-carboline) to the ethanol-inducible cytochrome P450 2E1 in rat liver, *Biochem Pharmacol*. 1999 Mar 1;57(5):511-20, PMID: 9952314
- <sup>55</sup> **Peng HM, Coon MJ**, Regulation of rabbit cytochrome P450 2E1 expression in HepG2 cells by insulin and thyroid hormone, *Mol Pharmacol*. 1998 Oct;54(4):740-7, PMID: 9765518
- <sup>56</sup> **Klotz U, Ammon E**, Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol, *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;54(1):7-12, PMID: 9591923
- <sup>57</sup> **Kessova IG, DeCarli LM, Lieber CS**, Inducibility of cytochromes P-450 2E1 and P-450 1A1 in the rat pancreas, *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Apr;22(2):501-4, PMID: 9581659



- <sup>58</sup> **Amet Y, Lucas D, Zhang-Gouillon ZQ**, -450-dependent metabolism of lauric acid in alcoholic liver disease: comparison between rat liver and kidney microsomes, *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Apr;22(2):455-62, PMID: 9581653
- <sup>59</sup> **Kishimoto R, Ueda M, Kawakami M**, Effect of chronic administration of alcoholic beverages and seasoning containing alcohol on hepatic ethanol metabolism in mice, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1997 Dec;43(6):613-26, PMID: 9530614
- <sup>60</sup> **Ronis MJ, Huang J, Longo V**, Expression and distribution of cytochrome P450 enzymes in male rat kidney: effects of ethanol, acetone and dietary conditions, *Biochem Pharmacol*. 1998 Jan 15;55(2):123-9, PMID: 9448734
- <sup>61</sup> **Raucy JL, Schultz ED, Wester MR**, Human lymphocyte cytochrome P450 2E1, a putative marker for alcohol-mediated changes in hepatic chlorzoxazone activity, *Drug Metab Dispos*. 1997 Dec;25(12):1429-35, PMID: 9394034
- <sup>62</sup> **Martini R, Ingelman-Sundberg M, Murray M**, Pretranslational and posttranslational regulation of rat hepatic CYPs 3A2 and 2E1 by disulfiram, *Biochem Pharmacol*. 1997 Dec 15;54(12):1323-9, PMID: 9393675
- <sup>63</sup> **Oh SI, Kim CI, Chun HJ**, Glutathione recycling is attenuated by acute ethanol feeding in rat liver, *J Korean Med Sci*. 1997 Aug;12(4):316-21, PMID: 9288631
- <sup>64</sup> **McGehee RE Jr, Ronis MJ, Badger TM**, Regulation of the hepatic CYP 2E1 gene during chronic alcohol exposure: lack of an ethanol response element in the proximal 5'-flanking sequence, *DNA Cell Biol*. 1997 Jun;16(6):725-36, PMID: 9212166
- <sup>65</sup> **Kunitoh S, Asai H, Imaoka S**, Metabolism of acetaldehyde to acetate by rat hepatic P-450s: presence of different metabolic pathway from acetaldehyde dehydrogenase system, *Alcohol Clin Exp Res*. 1996 Feb;20(1 Suppl):22A-24A, PMID: 8659682
- <sup>66</sup> **Badger TM, Ronis MJ, Lumpkin CK**, Effects of chronic ethanol on growth hormone secretion and hepatic cytochrome P450 isozymes of the rat, *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Jan;264(1):438-47, PMID: 8423543
- <sup>67</sup> **Baron JM, Zwadlo-Klarwasser G, Jugert F**, Cytochrome P450 1B1: a major P450 isoenzyme in human blood monocytes and macrophage subsets, *Biochem Pharmacol*. 1998 Nov 1;56(9):1105-10, PMID: 9802319
- <sup>68</sup> **Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL**, Biotransformation of mestranol to ethinyl estradiol in vitro: the role of cytochrome P-450 2C9 and metabolic inhibitors, *J Clin Pharmacol*. 1997 Mar;37(3):193-200., PMID: 9089421
- <sup>69</sup> **Hallstrom IP, Liao DZ, Assefaw-Redda Y**, Role of the pituitary in tumor promotion with ethinyl estradiol in rat liver, *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):849-54, PMID: 8855187

- <sup>70</sup> **Olsen AK, Hansen KT**, Pig hepatocytes as an in vitro model to study the regulation of human CYP3A4: prediction of drug-drug interactions with 17 alpha-ethynylestradiol, *Chem Biol Interact.* 1997 Nov 6;107(1-2):93-108, PMID: 9402952
- <sup>71</sup> **Chen J, Robertson G, Field J**, Effects of bile duct ligation on hepatic expression of female-specific CYP2C12 in male and female rats, *Hepatology.* 1998 Sep;28(3):624-30, PMID: 9731550
- <sup>72</sup> **Liu Z, Mortimer O, Smith CA**, Evidence for a role of cytochrome P450 2D6 and 3A4 in ethylmorphine metabolism, *Br J Clin Pharmacol.* 1995 Jan;39(1):77-80, PMID: 7756104
- <sup>73</sup> **Ronis MJ, Rowlands JC, Hakkak R**, Altered expression and glucocorticoid-inducibility of hepatic CYP3A and CYP2B enzymes in male rats fed diets containing soy protein isolate, *J Nutr.* 1999 Nov;129(11):1958-65, PMID: 10539769
- <sup>74</sup> **Asteinza J, Camacho-Carranza R, Reyes-Reyes RE**, Induction of cytochrome P450 enzymes by albendazole treatment in the rat, *Environ Toxicol Pharmacol.* 2000 Dec;9(1-2):31-37, PMID: 11137466
- <sup>75</sup> **Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA**, Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Apr;49(4):313-22, PMID: 10759686
- <sup>76</sup> **Takeda R**, Production of mineralocorticoid and enzyme expression for steroidogenesis in blood vessels as components of the vascular auto-/paracrine system, *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1993 Dec 20;69(11):1101-22, PMID: 8293852
- <sup>77</sup> **Guillon J, Buronfosse T, Désage M**, Possible involvement of multiple cytochrome P450s in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil, *Biochem Pharmacol.* 1997 Jun 1;53(11):1613-9, PMID: 926431
- <sup>78</sup> **Ng CY, Ghabrial H, Morgan DJ**, Impaired elimination of propranolol due to right heart failure: drug clearance in the isolated liver and its relationship to intrinsic metabolic capacity, *Drug Metab Dispos.* 2000 Oct;28(10):1217-21, PMID: 10997943
- <sup>79</sup> **Johnson JA, Herring VL, Wolfe MS**, CYP1A2 and CYP2D6 4-hydroxylate propranolol and both reactions exhibit racial differences, *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Sep;294(3):1099-105, PMID: 10945865
- <sup>80</sup> **Niemelä O, Parkkila S, Juvonen RO**, Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases, *J Hepatol.* 2000 Dec;33(6):893-901, PMID: 11131450
- <sup>81</sup> **Hay Kraus BL, Greenblatt DJ, Venkatakrishnan K**, Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences, *Xenobiotica.* 2000 Jun;30(6):575-88, PMID: 10923860

- <sup>82</sup> **Easterbrook J, Lu C, Sakai Y**, Effects of organic solvents on the activities of cytochrome P450 isoforms, UDP-dependent glucuronyl transferase, and phenol sulfotransferase in human hepatocytes, *Drug Metab Dispos.* 2001 Feb;29(2):141-4, PMID: 11159803
- <sup>83</sup> **Liu C, Russell RM, Seitz HK**, Ethanol enhances retinoic acid metabolism into polar metabolites in rat liver via induction of cytochrome P4502E1, *Gastroenterology.* 2001 Jan;120(1):179-89, PMID: 11208727
- <sup>84</sup> **Kono H, Bradford BU, Rusyn I**, Development of an intragastric enteral model in the mouse: studies of alcohol-induced liver disease using knockout technology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(4):395-400, PMID: 11180860
- <sup>85</sup> **Matsunaga T, Kishi N, Higuchi S**, CYP3A4 is a major isoform responsible for oxidation of 7-hydroxy-Delta(8)-tetrahydrocannabinol to 7-oxo-delta(8)-tetrahydrocannabinol in human liver microsomes, *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1291-6, PMID: 11038155
- <sup>86</sup> **McEnroe JD, Fleishaker JC**, Clinical pharmacokinetics of almotriptan, a serotonin 5-HT(1B/1D) receptor agonist for the treatment of migraine, *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(3):237-46, PMID: 15762767
- <sup>87</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>88</sup> **Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW**, Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers, *Life Sci.* 2000 Jan 21;66(9):PL133-9, PMID: 10698361
- <sup>89</sup> **Warrington JS, Poku JW, von Moltke LL**, Effects of age on in vitro midazolam biotransformation in male CD-1 mouse liver microsomes, *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Mar;292(3):1024-31, PMID: 10688619
- <sup>90</sup> **Schmider J, Brockmöller J, Arold G**, Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity in vivo with alprazolam and caffeine, *Pharmacogenetics.* 1999 Dec;9(6):725-34, PMID: 10634135
- <sup>91</sup> **Gorski JC, Jones DR, Hamman MA**, Biotransformation of alprazolam by members of the human cytochrome P4503A subfamily, *Xenobiotica.* 1999 Sep;29(9):931-44, PMID: 10548453
- <sup>92</sup> **Yasui N, Kondo T, Otani K**, Effect of itraconazole on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam, *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Oct;139(3):269-73, PMID: 9784084
- <sup>93</sup> **Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP**, Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam, *Psychopharmacol Bull.* 1998;34(2):211-9, PMID: 9641003
- <sup>94</sup> **Furukori H, Otani K, Yasui N**, Effect of carbamazepine on the single oral dose pharmacokinetics of alprazolam, *Neuropsychopharmacology.* 1998 May;18(5):364-9, PMID: 9536449

- <sup>95</sup> **Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL**, Characterization of six in vitro reactions mediated by human cytochrome P450: application to the testing of cytochrome P450-directed antibodies, *Pharmacology*. 1996 Feb;52(2):125-34, PMID: 8851634
- <sup>96</sup> **Shilling AD, Carlson DB, Williams DE**, Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, as a model for aromatase inhibition, *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999 Jul-Aug;70(1-3):89-95, PMID: 10529006
- <sup>97</sup> **Macias WL, Bergstrom RF, Cerimele BJ**, Lack of effect of olanzapine on the pharmacokinetics of a single aminophylline dose in healthy men, *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6):1237-48, PMID: 9855322
- <sup>98</sup> **Yu SY, Chung HC, Kim EJ**, Effects of acute renal failure induced by uranyl nitrate on the pharmacokinetics of intravenous theophylline in rats: the role of CYP2E1 induction in 1,3-dimethyluric acid formation, *J Pharm Pharmacol*. 2002 Dec;54(12):1687-92, PMID: 12542900
- <sup>99</sup> **Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S**, A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor, *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1303-10, PMID: 11038157
- <sup>100</sup> **Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M**, Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Mar;49(3):244-53, PMID: 10718780
- <sup>101</sup> **Walker DK, Alabaster CT, Congrave GS**, Significance of metabolism in the disposition and action of the antidysrhythmic drug, dofetilide. In vitro studies and correlation with in vivo data, *Drug Metab Dispos*. 1996 Apr;24(4):447-55, PMID: 8801060
- <sup>102</sup> **Schmider J, Greenblatt DJ, Hartz JS**, Enzyme kinetic modelling as a tool to analyse the behaviour of cytochrome P450 catalysed reactions: application to amitriptyline N-demethylation, *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Jun;41(6):593-604, PMID: 8799527
- <sup>103</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Obach RS**, Microsomal binding of amitriptyline: effect on estimation of enzyme kinetic parameters in vitro, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 May;293(2):343-50, PMID: 10773001
- <sup>104</sup> **Tanaka E**, In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans, *J Clin Pharm Ther*. 1998 Aug;23(4):247-55, PMID: 9867310
- <sup>105</sup> **Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL**, Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro: dominance of CYP 2C19 and 3A4, *J Clin Pharmacol*. 1998 Feb;38(2):112-21, PMID: 9549641
- <sup>106</sup> **Olesen OV, Linnet K**, Metabolism of the tricyclic antidepressant amitriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes, *Pharmacology*. 1997 Nov;55(5):235-43, PMID: 9399333
- <sup>107</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296

- <sup>108</sup> **Kato M, Nakajima M, Shimada N**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Feb-Mar;55(11-12):843-52, PMID: 10805063
- <sup>109</sup> **Maurer HH, Bickeboeller-Friedrich J, Kraemer T**, Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'), *Toxicol Lett.* 2000 Mar 15;112-113:133-42, PMID: 10720722
- <sup>110</sup> **Kreth K, Kovar K, Schwab M**, Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs, *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 15;59(12):1563-71, PMID: 10799653
- <sup>111</sup> **Tyndale RF, Li Y, Li NY, Messina E**, Characterization of cytochrome P-450 2D1 activity in rat brain: high-affinity kinetics for dextromethorphan, *Drug Metab Dispos.* 1999 Aug;27(8):924-30, PMID: 10421620
- <sup>112</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>113</sup> **Barry M, Mulcahy F, Merry C**, Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Apr;36(4):289-304, PMID: 10320951
- <sup>114</sup> **Gass RJ, Gal J, Fogle PW**, Neither dapsone hydroxylation nor cortisol 6beta-hydroxylation detects the inhibition of CYP3A4 by HIV-1 protease inhibitors, *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Nov-Dec;54(9-10):741-7, PMID: 9923578
- <sup>115</sup> **Grimm SW, Dyroff MC**, Inhibition of human drug metabolizing cytochromes P450 by anastrozole, a potent and selective inhibitor of aromatase, *Drug Metab Dispos.* 1997 May;25(5):598-602, PMID: 9152599
- <sup>116</sup> **Gut I, Nedelcheva V, Soucek P**, The role of CYP2E1 and 2B1 in metabolic activation of benzene derivatives, *Arch Toxicol.* 1996;71(1-2):45-56, PMID: 9010585
- <sup>117</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>118</sup> **Gyamfi MA, Hokama N, Oppong-Boachie K**, Inhibitory effects of the medicinal herb, *Thonningia sanguinea*, on liver drug metabolizing enzymes of rats, *Hum Exp Toxicol.* 2000 Nov;19(11):623-31, PMID: 11211240
- <sup>119</sup> **Mizuno D, Tanaka E, Tanno K**, Chlorzoxazone: a probe drug whose metabolism can be used to monitor toluene exposure in rats, *Arch Toxicol.* 2000 May;74(3):139-44, PMID: 10876999

- <sup>120</sup> **Meneguz A, Fortuna S, Lorenzini P**, Influence of urethane and ketamine on rat hepatic cytochrome P450 in vivo, *Exp Toxicol Pathol*. 1999 Jul;51(4-5):392-6, PMID: 10445403
- <sup>121</sup> **Nedelcheva V, Gut I, Soucek P**, Metabolism of benzene in human liver microsomes: individual variations in relation to CYP2E1 expression, *Arch Toxicol*. 1999 Feb;73(1):33-40, PMID: 10207612
- <sup>122</sup> **Ando Y, Shimizu T, Nakamura K**, Potent and non-specific inhibition of cytochrome P450 by JM216, a new oral platinum agent, *Br J Cancer*. 1998 Nov;78(9):1170-4, PMID: 9820175
- <sup>123</sup> **Reichmuth D, Lockey RF**, Present and potential therapy for allergic rhinitis: a review, *BioDrugs*. 2000 Dec;14(6):371-87, PMID: 18034580
- <sup>124</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>125</sup> **Dresser GK, Spence JD, Bailey DG**, Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jan;38(1):41-57, PMID: 10668858
- <sup>126</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos*. 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>127</sup> **Davidson MH**, Does differing metabolism by cytochrome p450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Rep*. 2000 Jan;2(1):14-9, PMID: 11122720
- <sup>128</sup> **Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A**, Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin, *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1369-78, PMID: 11038166
- <sup>129</sup> **Imai T, Taketani M, Suzu T**, In vitro identification of the human cytochrome P-450 enzymes involved in the N-demethylation of azelastine, *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):942-6, PMID: 10421623
- <sup>130</sup> **Nakajima M, Ohyama K, Nakamura S**, Inhibitory effects of azelastine and its metabolites on drug oxidation catalyzed by human cytochrome P-450 enzymes, *Drug Metab Dispos*. 1999 Jul;27(7):792-7, PMID: 10383922
- <sup>131</sup> **Nakajima M, Nakamura S, Tokudome S**, Azelastine N-demethylation by cytochrome P-450 (CYP)3A4, CYP2D6, and CYP1A2 in human liver microsomes: evaluation of approach to predict the contribution of multiple CYPs, *Drug Metab Dispos*. 1999 Dec;27(12):1381-91, PMID: 10570018
- <sup>132</sup> **Miller DB, Spence JD**, Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates), *Clin Pharmacokinet*. 1998 Feb;34(2):155-62, PMID: 9515185

- <sup>133</sup> **Kudo S, Uchida M, Odomi M**, Metabolism of carteolol by cDNA-expressed human cytochrome P450, *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):479-85, PMID: 9342584
- <sup>134</sup> **Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M**, Stereoselective metabolism of bisoprolol enantiomers in dogs and humans, *Life Sci*. 1998;63(13):1097-108, PMID: 9763205
- <sup>135</sup> **Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M**, Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans, *J Pharm Sci*. 1998 Mar;87(3):289-94, PMID: 9523980
- <sup>136</sup> **Bonnesen C, Stephensen PU, Andersen O**, Modulation of cytochrome P-450 and glutathione S-transferase isoform expression in vivo by intact and degraded indolyl glucosinolates, *Nutr Cancer*. 1999;33(2):178-87, PMID: 10368814
- <sup>137</sup> **Kall MA, Vang O, Clausen J**, Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism, *Carcinogenesis*. 1996 Apr;17(4):793-9, PMID: 8625493
- <sup>138</sup> **Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE**, Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence, *Clin Pharmacokinet*. 1997 Dec;33(6):454-71, PMID: 9435993
- <sup>139</sup> **Hallstrom IP, Liao DZ, Assefaw-Redda Y**, Role of the pituitary in tumor promotion with ethinyl estradiol in rat liver, *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):849-54, PMID: 8855187
- <sup>140</sup> **Jönsson G, Aström A, Andersson P**, Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver, *Drug Metab Dispos*. 1995 Jan;23(1):137-42, PMID: 7720517
- <sup>141</sup> **Mankowski DC**, The role of CYP2C19 in the metabolism of (+/-) bufuralol, the prototypic substrate of CYP2D6, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1024-8, PMID: 10460802
- <sup>142</sup> **Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B**, Oxidative metabolism of bupivacaine into pipercolylxylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A, *Drug Metab Dispos*. 2000 Apr;28(4):383-5, PMID: 10725304
- <sup>143</sup> **Kobayashi K, Yamamoto T, Chiba K**, Human buprenorphine N-dealkylation is catalyzed by cytochrome P450 3A4, *Drug Metab Dispos*. 1998 Aug;26(8):818-21, PMID: 9698298
- <sup>144</sup> **Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL**, Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity, *Drug Metab Dispos*. 2000 Oct;28(10):1222-30, PMID: 10997944
- <sup>145</sup> **Hesse LM, Venkatakrishnan K, Court MH**, CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants, *Drug Metab Dispos*. 2000 Oct;28(10):1176-83, PMID: 10997936

- <sup>146</sup> **Dresser GK, Spence JD, Bailey DG**, Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jan;38(1):41-57, PMID: 10668858
- <sup>147</sup> **Fisher JM, Wrighton SA, Watkins PB**, First-pass midazolam metabolism catalyzed by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>-modified Caco-2 cell monolayers, *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):1134-42, PMID: 10215697
- <sup>148</sup> **Hara H, Mitani N, Adachi T**, Inhibitory effect of nitric oxide on the induction of cytochrome P450 3A4 mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Caco-2 cells, *Free Radic Res.* 2000 Sep;33(3):279-85, PMID: 10993481
- <sup>149</sup> **Su P, Rennert H, Shayiq RM**, A cDNA encoding a rat mitochondrial cytochrome P450 catalyzing both the 26-hydroxylation of cholesterol and 25-hydroxylation of vitamin D<sub>3</sub>: gonadotropic regulation of the cognate mRNA in ovaries, *DNA Cell Biol.* 1990 Nov;9(9):657-67, PMID: 2175615
- <sup>150</sup> **Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O**, In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 May;56(2):135-40, PMID: 10877007
- <sup>151</sup> **Zhang Z, Hamilton SM, Stewart C**, Inhibition of liver microsomal cytochrome P450 activity and metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK by capsaicin and ellagic acid, *Anticancer Res.* 1993 Nov-Dec;13(6A):2341-6, PMID: 8297156
- <sup>152</sup> **Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR**, Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Sep;37(3):177-93, PMID: 10511917
- <sup>153</sup> **Tateishi T, Asoh M, Nakura H**, Carbamazepine induces multiple cytochrome P450 subfamilies in rats, *Chem Biol Interact.* 1999 Feb 12;117(3):257-68, PMID: 10190579
- <sup>154</sup> **Kato Y, Fujii T, Mizoguchi N**, Potential interaction between ritonavir and carbamazepine, *Pharmacotherapy.* 2000 Jul;20(7):851-4, PMID: 10907977
- <sup>155</sup> **Furukori H, Kondo T, Yasui N**, Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of bromperidol and reduced bromperidol in schizophrenic patients, *Psychopharmacology (Berl).* 1999 Jul;145(2):189-92, PMID: 10463320
- <sup>156</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Nortriptyline E-10-hydroxylation in vitro is mediated by human CYP2D6 (high affinity) and CYP3A4 (low affinity): implications for interactions with enzyme-inducing drugs, *J Clin Pharmacol.* 1999 Jun;39(6):567-77, PMID: 10354960
- <sup>157</sup> **Eap CB, Yasui N, Kaneko S**, Effects of carbamazepine coadministration on plasma concentrations of the enantiomers of mianserin and of its metabolites, *Ther Drug Monit.* 1999 Apr;21(2):166-70, PMID: 10217335



<sup>158</sup> **Mesdjian E, Sérée E, Charvet B**, Metabolism of carbamazepine by CYP3A6: a model for in vitro drug interactions studies, *Life Sci.* 1999;64(10):827-35, PMID: 10096433

<sup>159</sup> **Furukori H, Otani K, Yasui N**, Effect of carbamazepine on the single oral dose pharmacokinetics of alprazolam, *Neuropsychopharmacology.* 1998 May;18(5):364-9, PMID: 9536449

<sup>160</sup> **Ogg MS, Gray TJ, Gibson GG**, Development of an in vitro reporter gene assay to assess xenobiotic induction of the human CYP3A4 gene, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1997 Oct-Dec;22(4):311-3, PMID: 9512926

<sup>161</sup> **Spina E, Pisani F, Perucca E**, Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update, *Clin Pharmacokinet.* 1996 Sep;31(3):198-214, PMID: 8877250

<sup>162</sup> **Nishibe Y, Hirata M**, Induction of cytochrome P450 3A (CYP 3A) by E 5110, a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID), and typical CYP 3A inducers in primary cultures of dog hepatocytes, *Biol Pharm Bull.* 1995 Aug;18(8):1142-4, PMID: 8535412

<sup>163</sup> **Kudo S, Odomi M**, Involvement of human cytochrome P450 3A4 in reduced haloperidol oxidation, *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 May;54(3):253-9, PMID: 9681669

<sup>164</sup> **Kudo S, Uchida M, Odomi M**, Metabolism of carteolol by cDNA-expressed human cytochrome P450, *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(6):479-85, PMID: 9342584

<sup>165</sup> **Tang C, Shou M, Mei Q**, Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the oxidative metabolism of celecoxib, a novel cyclooxygenase-II inhibitor, *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 May; 93(2):453-9, PMID: 10773015

<sup>166</sup> **Davies NM, McLachlan AJ, Day RO**, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Mar;38(3):225-42, PMID: 10749518

<sup>167</sup> **Paulson SK, Engel L, Reitz B**, Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib, *Drug Metab Dispos.* 1999 Oct;27(10):1133-42, PMID: 10497139

<sup>168</sup> **Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC**, Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct;68(4):391-400, PMID: 11061579

<sup>169</sup> **Mück W.**, Clinical pharmacokinetics of cerivastatin, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Aug;39(2):99-116, PMID: 10976657

<sup>170</sup> **Farmer JA, Torre-Amione G**, Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors, *Drug Saf.* 2000 Sep;23(3):197-213, PMID: 11005703

<sup>171</sup> **Sachse R, Brendel E, Mück W**, Lack of drug-drug interaction between cerivastatin and nifedipine, *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Aug;36(8):409-13, PMID: 9726692

- <sup>172</sup> **Boberg M, Angerbauer R, Fey P**, Metabolism of cerivastatin by human liver microsomes in vitro. Characterization of primary metabolic pathways and of cytochrome P450 isozymes involved, *Drug Metab Dispos.* 1997 Mar;25(3):321-31, PMID: 9172950
- <sup>173</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>174</sup> **Olesen OV, Linnet K**, Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;50(6):563-71, PMID: 11136295
- <sup>175</sup> **Chung WG, Park CS, Roh HK**, Oxidation of ranitidine by isozymes of flavin-containing monooxygenase and cytochrome P450, *Jpn J Pharmacol.* 2000 Oct;84(2):213-20, PMID: 11128045
- <sup>176</sup> **Branch RA, Adedoyin A, Frye RF**, In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct;68(4):401-11, PMID: 11061580
- <sup>177</sup> **Margolis JM, O'Donnell JP, Mankowski DC**, (R)-, (S)-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes, *Drug Metab Dispos.* 2000 Oct;28(10):1187-91, PMID: 10997938
- <sup>178</sup> **Zhao XJ, Yokoyama H, Chiba K**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 3-hydroxylation of quinine by human live microsomes and nine recombinant human cytochromes P450, *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Dec;279(3):1327-34, PMID: 8968357
- <sup>179</sup> **Tyndale RF, Li Y, Li NY**, Characterization of cytochrome P-450 2D1 activity in rat brain: high-affinity kinetics for dextromethorphan, *Drug Metab Dispos.* 1999 Aug;27(8):924-30, PMID: 10421620
- <sup>180</sup> **Jurima-Romet M, Casley WL, Leblanc CA**, Evidence for the catalysis of dextromethorphan O-demethylation by a CYP2D6-like enzyme in pig liver, *Toxicol In Vitro.* 2000 Jun;14(3):253-63, PMID: 10806376
- <sup>181</sup> **Mankowski DC**, The role of CYP2C19 in the metabolism of (+/-) bufuralol, the prototypic substrate of CYP2D6, *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):1024-8, PMID: 10460802
- <sup>182</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296
- <sup>183</sup> **Zhao XJ, Ishizaki T**, A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (K<sub>i</sub>) and type of inhibition, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999 Jul-Sep;24(3):272-8, PMID: 10716067
- <sup>184</sup> **Wanwimolruk S, Zhang H, Coville PF**, In vitro hepatic metabolism of a CYP3A-mediated drug, quinine, in Adélie penguins, *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1999 Nov;124(3):301-7, PMID: 10661723

- <sup>185</sup> **Ho PC, Chalcroft SC, Coville PF**, Grapefruit juice has no effect on quinine pharmacokinetics, *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Jul;55(5):393-8, PMID: 10456490
- <sup>186</sup> **Ludwig E, Schmid J, Beschke K**, Activation of human cytochrome P-450 3A4-catalyzed meloxicam 5'-methylhydroxylation by quinidine and hydroquinidine in vitro, *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Jul;290(1):1-8, PMID: 10381752
- <sup>187</sup> **Zhao XJ, Ishizaki T**, The In vitro hepatic metabolism of quinine in mice, rats and dogs: comparison with human liver microsomes, *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Dec;283(3):1168-76, PMID: 9399990
- <sup>188</sup> **Zhang H, Coville PF, Walker RJ**, Evidence for involvement of human CYP3A in the 3-hydroxylation of quinine, *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Mar;43(3):245-52, PMID: 9088578
- <sup>189</sup> **Hay Kraus BL, Greenblatt DJ, Venkatakrishnan K**, Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences, *Xenobiotica.* 2000 Jun;30(6):575-88, PMID: 10923860
- <sup>190</sup> **Lerche C, Fautrel A, Shaw PM**, Regulation of the major detoxication functions by phenobarbital and 3-methylcholanthrene in co-cultures of rat hepatocytes and liver epithelial cells, *Eur J Biochem.* 1997 Feb 15;244(1):98-106, PMID: 9063451
- <sup>191</sup> **Hay Kraus BL, Greenblatt DJ, Venkatakrishnan K**, Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences, *Xenobiotica.* 2000 Jun;30(6):575-88, PMID: 10923860
- <sup>192</sup> **Chen JQ, Ström A, Gustafsson JA**, Suppression of the constitutive expression of cytochrome P-450 2C11 by cytokines and interferons in primary cultures of rat hepatocytes: comparison with induction of acute-phase genes and demonstration that CYP2C11 promoter sequences are involved in the suppressive response to interleukins 1 and 6, *Mol Pharmacol.* 1995 May;47(5):940-7, PMID: 7538197
- <sup>193</sup> **Hashimoto H, Toide K, Kitamura R**, Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control, *Eur J Biochem.* 1993 Dec 1;218(2):585-95, PMID: 8269949
- <sup>194</sup> **Hahn CN, Hansen AJ, May BK**, Transcriptional regulation of the chicken CYP2H1 gene. Localization of a phenobarbital-responsive enhancer domain, *J Biol Chem.* 1991 Sep 15;266(26):17031-9, PMID: 1894600
- <sup>195</sup> **Adedoyin A, Frye RF, Mauro K**, Chloroquine modulation of specific metabolizing enzymes activities: investigation with selective five drug cocktail, *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Sep;46(3):215-9, PMID: 9764961
- <sup>196</sup> **Ducharme J, Farinotti R**, Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements, *Clin Pharmacokinet.* 1996 Oct;31(4):257-74, PMID: 8896943

- <sup>197</sup> **Nomura A, Sakurai E, Hikichi N**, Effect of carbon tetrachloride-induced hepatic injury on stereoselective N-demethylation of chlorpheniramine by rat hepatic cytochrome P450 2C11 isozyme, *Yakugaku Zasshi*. 1998 Aug;118(8):317-23, PMID: 9739616
- <sup>198</sup> **Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B**, In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists, *Drug Metab Dispos*. 1998 Jun;26(6):536-9, PMID: 9616188
- <sup>199</sup> **Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC**, Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9\*3 allele, *Pharmacogenetics*. 1999 Feb;9(1):71-80, PMID: 10208645
- <sup>200</sup> **Yoshii K, Kobayashi K, Tsumuji M**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 7-hydroxylation of chlorpromazine by human liver microsomes, *Life Sci*. 2000;67(2):175-84, PMID: 10901285
- <sup>201</sup> **Tateishi T, Kumai T, Watanabe M**, A comparison of the effect of five phenothiazines on hepatic CYP isoenzymes in rats, *Pharmacol Toxicol*. 1999 Nov;85(5):252-6, PMID: 10608490
- <sup>202</sup> **Valoti M, Frosini M, Palmi M**, N-Dealkylation of chlorimipramine and chlorpromazine by rat liver microsomal cytochrome P450 isoenzymes, *J Pharm Pharmacol*. 1998 Sep;50(9):1005-11, PMID: 9811161
- <sup>203</sup> **Otani K, Aoshima T**, Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs, *Ther Drug Monit*. 2000 Feb;22(1):118-21, PMID: 10688273
- <sup>204</sup> **Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA**, Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1078-84, PMID: 10460810
- <sup>205</sup> **Shimada T, Tsumura F, Yamazaki H**, Prediction of human liver microsomal oxidations of 7-ethoxycoumarin and chlorzoxazone with kinetic parameters of recombinant cytochrome P-450 enzymes, *Drug Metab Dispos*. 1999 Nov;27(11):1274-80, PMID: 10534312
- <sup>206</sup> **Masimirembwa CM, Otter C, Berg M**, Heterologous expression and kinetic characterization of human cytochromes P-450: validation of a pharmaceutical tool for drug metabolism research, *Drug Metab Dispos*. 1999 Oct;27(10):1117-22, PMID: 10497136
- <sup>207</sup> **Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O**, In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists, *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 May;56(2):135-40, PMID: 10877007
- <sup>208</sup> **Soucek P**, Expression of cytochrome P450 2A6 in *Escherichia coli*: purification, spectral and catalytic characterization, and preparation of polyclonal antibodies, *Arch Biochem Biophys*. 1999 Oct 15;370(2):190-200, PMID: 10510277
- <sup>209</sup> **Tanaka E, Terada M, Misawa S**, Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role, *J Clin Pharm Ther*. 2000 Jun;25(3):165-75, PMID: 10886461

- <sup>210</sup> **Mizuno D, Tanaka E, Tanno K**, Chlorzoxazone: a probe drug whose metabolism can be used to monitor toluene exposure in rats, *Arch Toxicol.* 2000 May;74(3):139-44, PMID: 10876999
- <sup>211</sup> **Glover DD, McRobie DJ, Tracy TS**, Effects of gestational and overt diabetes on placental cytochromes P450 and glutathione S-transferase, *Prim Care Update Ob Gyns.* 1998 Jul 1;5(4):189, PMID: 10838356
- <sup>212</sup> **Katoh M, Nakajima M, Shimada N**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Feb-Mar;55(11-12):843-52, PMID: 10805063
- <sup>213</sup> **Frye RF, Tammara B, Cowart TD**, Effect of disulfiram-mediated CYP2E1 inhibition on the disposition of vesnarinone, *J Clin Pharmacol.* 1999 Nov;39(11):1177-83, PMID: 10579149
- <sup>214</sup> **Lucas D, Ferrara R, Gonzalez E**, Chlorzoxazone, a selective probe for phenotyping CYP2E1 in humans, *Pharmacogenetics.* 1999 Jun;9(3):377-88, PMID: 10471070
- <sup>215</sup> **Raucy JL, Schultz ED, Wester MR**, Human lymphocyte cytochrome P450 2E1, a putative marker for alcohol-mediated changes in hepatic chlorzoxazone activity, *Drug Metab Dispos.* 1997 Dec;25(12):1429-35, PMID: 9394034
- <sup>216</sup> **Yamazaki H, Gillam EM, Dong MS**, Reconstitution of recombinant cytochrome P450 2C10(2C9) and comparison with cytochrome P450 3A4 and other forms: effects of cytochrome P450-P450 and cytochrome P450-b5 interactions, *Arch Biochem Biophys.* 1997 Jun 15;342(2):329-37, PMID: 9186495
- <sup>217</sup> **de Vries JD, Salphati L, Horie S**, Variability in the disposition of chlorzoxazone, *Bio-pharm Drug Dispos.* 1994 Oct;15(7):587-97, PMID: 7849234
- <sup>218</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Effects of arachidonic acid, prostaglandins, retinol, retinoic acid and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes, *Xenobiotica.* 1999 Mar;29(3):231-41, PMID: 10219964
- <sup>219</sup> **Levine M, Law EY, Bandiera SM**, In vivo cimetidine inhibits hepatic CYP2C6 and CYP2C11 but not CYP1A1 in adult male rats, *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Feb;284(2):493-9, PMID: 9454789
- <sup>220</sup> **Levine M, Bellward GD**, Effect of cimetidine on hepatic cytochrome P450: evidence for formation of a metabolite-intermediate complex, *Drug Metab Dispos.* 1995 Dec;23(12):1407-11, PMID: 8689952
- <sup>221</sup> **Ishii Y, Nakamura K, Tsutsumi K**, Drug interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers, *J Clin Pharmacol.* 2000 Feb;40(2):193-9, PMID: 10664926

- <sup>222</sup> **Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK**, Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Oct;39(4):295-309, PMID: 11069215
- <sup>223</sup> **Mushiroda T, Douya R, Takahara E**, The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate, *Drug Metab Dispos.* 2000 Oct;28(10):1231-7, PMID: 10997945
- <sup>224</sup> **Kariya S, Isozaki S, Uchino K**, Oxidative metabolism of flunarizine and cinnarizine by microsomes from B-lymphoblastoid cell lines expressing human cytochrome P450 enzymes, *Biol Pharm Bull.* 1996 Nov;19(11):1511-4, PMID: 8951176
- <sup>225</sup> **Kaye CM, Nicholls B**, Clinical pharmacokinetics of ropinirole, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Oct;39(4):243-54, PMID: 11069211
- <sup>226</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>227</sup> **Olesen OV, Linnet K**, Studies on the stereoselective metabolism of citalopram by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes, *Pharmacology.* 1999 Dec;59(6):298-309, PMID: 10575324
- <sup>228</sup> **Rochat B, Amey M, Gillet M**, Identification of three cytochrome P450 isozymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes, *Pharmacogenetics.* 1997 Feb;7(1):1-10, PMID: 9110356
- <sup>229</sup> **Preskorn SH**, Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism, *Clin Pharmacokinet.* 1997;32 Suppl 1:1-21, PMID: 9068931
- <sup>230</sup> **Lane RM**, Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors, *Int Clin Psychopharmacol.* 1996 Dec;11 Suppl 5:31-61, PMID: 9032002
- <sup>231</sup> **Westphal JF**, Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Oct;50(4):285-95, PMID: 11012550
- <sup>232</sup> **Mayhew BS, Jones DR, Hall SD**, An in vitro model for predicting in vivo inhibition of cytochrome P450 3A4 by metabolic intermediate complex formation, *Drug Metab Dispos.* 2000 Sep;28(9):1031-7, PMID: 10950845
- <sup>233</sup> **Dresser GK, Spence JD, Bailey DG**, Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jan;38(1):41-57, PMID: 10668858
- <sup>234</sup> **Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B**, In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists, *Drug Metab Dispos.* 1998 Jun;26(6):536-9, PMID: 9616188

- <sup>235</sup> **Eagling VA, Howe JL, Barry MJ**, The metabolism of zidovudine by human liver microsomes in vitro: formation of 3'-amino-3'-deoxythymidine, *Biochem Pharmacol.* 1994 Jul 19;48(2):267-76, PMID: 8053924
- <sup>236</sup> **Coulet M, Eeckhoutte C, Larrieu G**, Evidence for cytochrome P4501A2-mediated protein covalent binding of thiabendazole and for its passive intestinal transport: use of human and rabbit derived cells, *Chem Biol Interact.* 2000 Jul 3;127(2):109-24, PMID: 10936227
- <sup>237</sup> **Ertl RP, Bandiera SM, Buhler DR**, Immunochemical analysis of liver microsomal cytochromes P450 of the American alligator, *Alligator mississippiensis*, *oxicol Appl Pharmacol.* 1999 Jun 15;157(3):157-65, PMID: 10373399
- <sup>238</sup> **Hedli CC, Snyder R, Kinoshita FK**, Investigation of hepatic cytochrome P-450 enzyme induction and DNA adduct formation in male CD/1 mice following oral administration of toxaphene, *J Appl Toxicol.* 1998 May-Jun;18(3):173-8, PMID: 9685045
- <sup>239</sup> **Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G**, Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects, *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1997;391:14-21, PMID: 9265947
- <sup>240</sup> **Nielsen KK, Flinois JP, Beaune P**, The biotransformation of clomipramine in vitro, identification of the cytochrome P450s responsible for the separate metabolic pathways, *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Jun;277(3):1659-64, PMID: 8667235
- <sup>241</sup> **Nims RW, Prough RA, Jones CR**, In vivo induction and in vitro inhibition of hepatic cytochrome P450 activity by the benzodiazepine anticonvulsants clonazepam and diazepam, *Drug Metab Dispos.* 1997 Jun;25(6):750-6, PMID: 9193878
- <sup>242</sup> **Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y**, Effects of imidazole antimycotics on the liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: comparison of in vitro and ex vivo studies, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000 Apr-Jun;25(2):121-6, PMID: 11112093
- <sup>243</sup> **Surry DD, Meneses-Lorente G, Heavens R**, Rapid determination of rat hepatocyte mRNA induction potential using oligonucleotide probes for CYP1A1, 1A2, 3A and 4A1, *Xenobiotica.* 2000 May;30(5):441-56, PMID: 10875679
- <sup>244</sup> **Ronis MJ, Ingelman-Sundberg M, Badger TM**, Induction, suppression and inhibition of multiple hepatic cytochrome P450 isozymes in the male rat and bobwhite quail (*Colinus virginianus*) by ergosterol biosynthesis inhibiting fungicides (EBIFs), *Biochem Pharmacol.* 1994 Nov 16;48(10):1953-65, PMID: 7986207
- <sup>245</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296
- <sup>246</sup> **Seppälä NH, Leinonen EV, Lehtonen ML**, Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients, *Pharmacol Toxicol.* 1999 Nov;85(5):244-6, PMID: 10608488

- <sup>247</sup> **Heeringa M, Beurskens R, Schouten W**, Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine, *Pharm World Sci.* 1999 Oct;21(5):243-4, PMID: 10550852
- <sup>248</sup> **Prior TI, Chue PS, Tibbo P**, Drug metabolism and atypical antipsychotics, *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999 Jun;9(4):301-9, PMID: 10422890
- <sup>249</sup> **Fang J, Coutts RT, McKenna KF**, Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1998 Nov;358(5):592-9, PMID: 9840430
- <sup>250</sup> **Eiermann B, Engel G, Johansson I**, The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine, *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Nov;44(5):439-46 PMID: 9384460
- <sup>251</sup> **Linnet K, Olesen OV**, Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes, *Drug Metab Dispos.* 1997 Dec;25(12):1379-82, PMID: 9394027
- <sup>252</sup> **Pasanen M, Pellinen P, Stenbäck F**, The role of CYP enzymes in cocaine-induced liver damage, *Arch Toxicol.* 1995;69(5):287-90, PMID: 7654131
- <sup>253</sup> **Pellinen P, Kulmala L, Konttila J**, Kinetic characteristics of norcocaine N-hydroxylation in mouse and human liver microsomes: involvement of CYP enzymes, *Arch Toxicol.* 2000 Nov;74(9):511-20, PMID: 11131030
- <sup>254</sup> **Pellinen P, Stenbäck F, Kojo A**, Regenerative changes in hepatic morphology and enhanced expression of CYP2B10 and CYP3A during daily administration of cocaine, *Hepatolgy.* 1996 Mar;23(3):515-23, PMID: 8617431
- <sup>255</sup> **Aoki K, Takimoto M, Ota H**, Participation of CYP2A in cocaine-induced hepatotoxicity in female mice, *Pharmacol Toxicol.* 2000 Jul;87(1):26-32, PMID: 10987212
- <sup>256</sup> **Pellinen P, Honkakoski P, Stenbäck F**, Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P450 3A inhibitors, *Eur J Pharmacol.* 1994 Jan 3;270(1):35-43, PMID: 8157080
- <sup>257</sup> **Sellers EM, Tyndale RF**, Mimicking gene defects to treat drug dependence, *Ann N Y Acad Sci.* 2000;909:233-46, PMID: 10911933
- <sup>258</sup> **Ozdemir V, Fourie J, Busto U**, Pharmacokinetic changes in the elderly. Do they contribute to drug abuse and dependence?, *Clin Pharmacokinet.* 1996 Nov;31(5):372-85, PMID: 9118585
- <sup>259</sup> **Spatzenegger M, Horsmans Y, Verbeeck RK**, Differential activities of CYP1A isozymes in hepatic and intestinal microsomes of control and 3-methylcholanthrene-induced rats, *Pharmacol Toxicol.* 2000 Feb;86(2):71-7, PMID: 10728918
- <sup>260</sup> **Ha HR, Chen J, Krahenbuhl S**, Biotransformation of caffeine by cDNA-expressed human cytochromes P-450, *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;49(4):309-15, PMID: 8857078



- <sup>261</sup> **Schmider J, Brockmöller J, Arold G**, Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity in vivo with alprazolam and caffeine, *Pharmacogenetics*. 1999 Dec;9(6):725-34, PMID: 10634135
- <sup>262</sup> **Schrenk D, Brockmeier D, Mörike K**, A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers, *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Jan;53(5):361-7, PMID: 9516038
- <sup>263</sup> **Goasduff T, Dréano Y, Guillois B**, Induction of liver and kidney CYP1A1/1A2 by caffeine in rat, *Biochem Pharmacol*. 1996 Dec 24;52(12):1915-9, PMID: 8951351
- <sup>264</sup> **Morita K, Maeda Y, Masuda M**, Strain differences in CYP3A-mediated C-8 hydroxylation (1,3,7-trimethyluric acid formation) of caffeine in Wistar and Dark Agouti rats. Rapid metabolism of caffeine in debrisoquine poor metabolizer model rats, *Biochem Pharmacol*. 1998 May 1;55(9):1405-11, PMID: 10076532
- <sup>265</sup> **Robin MA, Descatoire V, Le Roy M**, Vesicular transport of newly synthesized cytochromes P4501A to the outside of rat hepatocyte plasma membranes, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Sep;294(3):1063-9, PMID: 10945860
- <sup>266</sup> **Dvorák Z, Ulrichová J, Modrianský M**, Effect of colchicine and its derivatives on the expression of selected isoforms of cytochrome P450 in primary cultures of human hepatocytes, *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*. 2000;143:47-50, PMID: 11144118
- <sup>267</sup> **Celander M, Hahn ME, Stegeman JJ**, Cytochromes P450 (CYP) in the *Poeciliopsis lucida* hepatocellular carcinoma cell line (PLHC-1): dose- and time-dependent glucocorticoid potentiation of CYP1A induction without induction of CYP3A, *Arch Biochem Biophys*. 1996 May 1;329(1):113-22, PMID: 8619627
- <sup>268</sup> **Wild CP, Yin F, Turner PC**, Environmental and genetic determinants of aflatoxin-albumin adducts in the Gambia, *Int J Cancer*. 2000 Apr 1;86(1):1-7, PMID: 10728587
- <sup>269</sup> **Pageaux GP, le Bricquier Y, Berthou F**, Effects of interferon-alpha on cytochrome P-450 isoforms 1A2 and 3A activities in patients with chronic hepatitis C, *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Jun;10(6):491-5, PMID: 9855065
- <sup>270</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos*. 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>271</sup> **Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E**, Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes in vitro, *Int J Cancer Res*. 2000 Nov;6(11):4409-15, PMID: 11106261
- <sup>272</sup> **Kharasch ED, Hankins DC, Taraday JK**, Single-dose methoxsalen effects on human cytochrome P-450 2A6 activity, *Drug Metab Dispos*. 2000 Jan;28(1):28-33, PMID: 10611136

- <sup>273</sup> **Soucek P**, Novel sensitive high-performance liquid chromatographic method for assay of coumarin 7-hydroxylation, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999 Oct 29;734(1):23-9, PMID: 10574186
- <sup>274</sup> **Soucek P**, Expression of cytochrome P450 2A6 in *Escherichia coli*: purification, spectral and catalytic characterization, and preparation of polyclonal antibodies, *Arch Biochem Biophys*. 1999 Oct 15;370(2):190-200, PMID: 10510277
- <sup>275</sup> **Sai Y, Yang TJ, Krausz KW**, An inhibitory monoclonal antibody to human cytochrome P450 2A6 defines its role in the metabolism of coumarin, 7-ethoxycoumarin and 4-nitroanisole in human liver, *Pharmacogenetics*. 1999 Apr;9(2):229-37, PMID: 10376770
- <sup>276</sup> **Gut I, Danielová V, Holubová J**, Cytotoxicity of cyclophosphamide, paclitaxel, and docetaxel for tumor cell lines in vitro: effects of concentration, time and cytochrome P450-catalyzed metabolism, *Arch Toxicol*. 2000 Oct;74(8):437-46, PMID: 11097380
- <sup>277</sup> **Philip PA, Ali-Sadat S, Doehmer J**, Use of V79 cells with stably transfected cytochrome P450 cDNAs in studying the metabolism and effects of cytotoxic drugs, *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43(1):59-67, PMID: 9923542
- <sup>278</sup> **Gervot L, Rochat B, Gautier JC**, Human CYP2B6: expression, inducibility and catalytic activities, *Pharmacogenetics*. 1999 Jun;9(3):295-306, PMID: 10471061
- <sup>279</sup> **Roy P, Yu LJ, Crespi CL**, Development of a substrate-activity based approach to identify the major human liver P-450 catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation based on cDNA-expressed activities and liver microsomal P-450 profiles, *Drug Metab Dispos*. 1999 Jun;27(6):655-66, PMID: 10348794
- <sup>280</sup> **Chang TK, Yu L, Maurel P**, Enhanced cyclophosphamide and ifosfamide activation in primary human hepatocyte cultures: response to cytochrome P-450 inducers and autoinduction by oxazaphosphorines, *Cancer Res*. 1997 May 15;57(10):1946-54, PMID: 9157990
- <sup>281</sup> **Ren S, Yang JS, Kalhorn TF**, Oxidation of cyclophosphamide to 4-hydroxycyclophosphamide and deschloroethylcyclophosphamide in human liver microsomes, *Cancer Res*. 1997 Oct 1;57(19):4229-35, PMID: 9331082
- <sup>282</sup> **Chang TK, Yu L, Goldstein JA**, Identification of the polymorphically expressed CYP2C19 and the wild-type CYP2C9-ILE359 allele as low-K<sub>m</sub> catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation, *Pharmacogenetics*. 1997 Jun;7(3):211-21, PMID: 9241661
- <sup>283</sup> **Paine MF, Davis CL, Shen DD**, Can oral midazolam predict oral cyclosporine disposition?, *Eur J Pharm Sci*. 2000 Nov;12(1):51-62, PMID: 11121733
- <sup>284</sup> **Mae T, Inaba T, Konishi E**, Identification of enzymes responsible for rifalazil metabolism in human liver microsomes, *Xenobiotica*. 2000 Jun;30(6):565-74, PMID: 10923859

- <sup>285</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>286</sup> **Kenworthy KE, Bloomer JC, Clarke SE**, CYP3A4 drug interactions: correlation of 10 in vitro probe substrates, *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Nov;48(5):716-27, PMID: 10594474
- <sup>287</sup> **Dornan J, Page AP, Taylor P**, Biochemical and structural characterization of a divergent loop cyclophilin from *Caenorhabditis elegans*, *J Biol Chem.* 1999 Dec 3;274(49):34877-83, PMID: 10574961
- <sup>288</sup> **Yamagata S, Ohmori S, Suzuki N**, Metabolism of dacarbazine by rat liver microsomes contribution of CYP1A enzymes to dacarbazine N-demethylation, *Drug Metab Dispos.* 1998 Apr;26(4):379-82, PMID: 9531528
- <sup>289</sup> **Winter HR, Wang Y, Unadkat JD**, CYP2C8/9 mediate dapsone N-hydroxylation at clinical concentrations of dapsone, *Drug Metab Dispos.* 2000 Aug;28(8):865-8, PMID: 10901692
- <sup>290</sup> **Gill HJ, Tingle MD, Park BK**, N-Hydroxylation of dapsone by multiple enzymes of cytochrome P450: implications for inhibition of haemotoxicity, *Br J Clin Pharmacol.* 1995 Dec;40(6):531-8, PMID: 8703658
- <sup>291</sup> **Barry M, Gibbons S, Back D**, Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations, *Clin Pharmacokinet.* 1997 Mar;32(3):194-209, PMID: 9084959
- <sup>292</sup> **Eiermann B, Edlund PO, Tjernberg A**, 1- and 3-hydroxylations, in addition to 4-hydroxylation, of debrisoquine are catalyzed by cytochrome P450 2D6 in humans, *Drug Metab Dispos.* 1998 Nov;26(11):1096-101, PMID: 9806952
- <sup>293</sup> **Adedoyin A, Frye RF, Mauro K**, Chloroquine modulation of specific metabolizing enzymes activities: investigation with selective five drug cocktail, *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Sep;46(3):215-9, PMID: 9764961
- <sup>294</sup> **Zhao XJ, Yokoyama H, Chiba K**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 3-hydroxylation of quinine by human live microsomes and nine recombinant human cytochromes P450, *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Dec;279(3):1327-34 PMID: 8968357
- <sup>295</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, in *Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>296</sup> **Yoshii K, Kobayashi K, Tsumuji M**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 7-hydroxylation of chlorpromazine by human liver microsomes, *Life Sci.* 2000;67(2):175-84, PMID: 10901285
- <sup>297</sup> **Gentile DM, Verhoeven CH, Shimada T**, The role of CYP2C in the in vitro bioactivation of the contraceptive steroid desogestrel, *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Dec;287(3):975-82, PMID: 9864282

- <sup>298</sup> **Pan J, Xiang Q, Ball S**, Use of a novel real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction method to study the effects of cytokines on cytochrome P450 mRNA expression in mouse liver, *Drug Metab Dispos.* 2000 Jun;28(6):709-13, PMID: 10820145
- <sup>299</sup> **Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Fabre JM**, Dexamethasone enhances constitutive androstane receptor expression in human hepatocytes: consequences on cytochrome P450 gene regulation, *Mol Pharmacol.* 2000 Dec;58(6):1441-50, PMID: 11093784
- <sup>300</sup> **Murray M**, Glucocorticoid-dependent maintenance of CYP2C11-dependent oxidation in male rat liver in vivo, *Hum Exp Toxicol.* 2000 Feb;19(2):126-31, PMID: 10773843
- <sup>301</sup> **Bu S, Kim Y, Kim S**, Effects of enzyme inducers and inhibitor on the pharmacokinetics of intravenous 2-(allylthio)pyrazine, a new chemoprotective agent, in rats, *opharm Drug Dispos.* 2000 May;21(4):157-64, PMID: 11180194
- <sup>302</sup> **Cotreau MM, von Moltke LL, Beinfeld MC**, Methodologies to study the induction of rat hepatic and intestinal cytochrome P450 3A at the mRNA, protein, and catalytic activity level, *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2000 Jan-Feb;43(1):41-54, PMID: 11091129
- <sup>303</sup> **Hukkanen J, Lassila A, Päivärinta K**, Induction and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450s in the human A549 lung adenocarcinoma cell line, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000 Mar;22(3):360-6, PMID: 10696073
- <sup>304</sup> **Ronis MJ, Rowlands JC, Hakkak R**, Altered expression and glucocorticoid-inducibility of hepatic CYP3A and CYP2B enzymes in male rats fed diets containing soy protein isolate, *J Nutr.* 1999 Nov;129(11):1958-65, PMID: 10539769
- <sup>305</sup> **Hurh E, Lee E, Lee A**, Effects of enzyme inducers or inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous parathion in rats, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Jul;21(5):193-204, PMID: 11180198
- <sup>306</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>307</sup> **Sellers EM, Tyndale RF**, Mimicking gene defects to treat drug dependence, *Ann N Y Acad Sci.* 2000;909:233-46, PMID: 10911933
- <sup>308</sup> **Jurima-Romet M, Casley WL, Leblanc CA**, Evidence for the catalysis of dextromethorphan O-demethylation by a CYP2D6-like enzyme in pig liver, *Toxicol In Vitro.* 2000 Jun;14(3):253-63, PMID: 10806376
- <sup>309</sup> **Gorski JC, Hall SD, Becker P**, In vivo effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):32-43, PMID: 10668851

- <sup>310</sup> **Mankowski DC, Laddison KJ, Christopherson PA**, Molecular cloning, expression, and characterization of CYP2D17 from cynomolgus monkey liver, *Arch Biochem Biophys*. 1999 Dec 1;372(1):189-96, PMID: 10562433
- <sup>311</sup> **Avenoso A, Facciola G, Scordo MG**, No effect of the new antidepressant reboxetine on CYP2D6 activity in healthy volunteers, *Ther Drug Monit*. 1999 Oct;21(5):577-9, PMID: 10519458
- <sup>312</sup> **Tyndale RF, Li Y, Li NY**, Characterization of cytochrome P-450 2D1 activity in rat brain: high-affinity kinetics for dextromethorphan, *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):924-30, PMID: 10421620
- <sup>313</sup> **Min DI, Ku YM, Vichiendilokkul A**, A urine metabolic ratio of dextromethorphan and 3-methoxymorphinan as a probe for CYP3A activity and prediction of cyclosporine clearance in healthy volunteers, *Pharmacotherapy*. 1999 Jun;19(6):753-9, PMID: 10391422
- <sup>314</sup> **Jones BC, Hyland R, Ackland M**, Interaction of terfenadine and its primary metabolites with cytochrome P450 2D6, *Drug Metab Dispos*. 1998 Sep;26(9):875-82, PMID: 9733666
- <sup>315</sup> **Raza H, Ahmed I, John A**, Modulation of xenobiotic metabolism and oxidative stress in chronic streptozotocin-induced diabetic rats fed with *Momordica charantia* fruit extract, *J Biochem Mol Toxicol*. 2000;14(3):131-9, PMID: 10711628
- <sup>316</sup> **Matzke GR, Frye RF, Early JJ**, Evaluation of the influence of diabetes mellitus on antipyrine metabolism and CYP1A2 and CYP2D6 activity, *Pharmacotherapy*. 2000 Feb;20(2):182-90, PMID: 10678296
- <sup>317</sup> **Costa C, Pupo C, Viscomi G**, Modifications in the metabolic pathways of benzene in streptozotocin-induced diabetic rat, *Arch Toxicol*. 1999 Aug;73(6):301-6, PMID: 10447556
- <sup>318</sup> **Nims RW, Prough RA, Jones CR**, In vivo induction and in vitro inhibition of hepatic cytochrome P450 activity by the benzodiazepine anticonvulsants clonazepam and diazepam, *Drug Metab Dispos*. 1997 Jun;25(6):750-6, PMID: 9193878
- <sup>319</sup> **Yang TJ, Shou M, Korzekwa KR**, Role of cDNA-expressed human cytochromes P450 in the metabolism of diazepam, *Biochem Pharmacol*. 1998 Mar 15;55(6):889-96, PMID: 9586962
- <sup>320</sup> **Yasumori T, Nagata K, Yang SK**, Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner, *Pharmacogenetics*. 1993 Dec;3(6):291-301, PMID: 8148870
- <sup>321</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>322</sup> **McGinnity DF, Griffin SJ, Moody GC**, Rapid characterization of the major drug-metabolizing human hepatic cytochrome P-450 enzymes expressed in *Escherichia coli*, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1017-23, PMID: 10460801

- <sup>323</sup> **Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ**, A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin, *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Aug;290(2):635-40, PMID: 10411572
- <sup>324</sup> **Moody GC, Griffin SJ, Mather AN**, Fully automated analysis of activities catalysed by the major human liver cytochrome P450 (CYP) enzymes: assessment of human CYP inhibition potential, *Xenobiotica.* 1999 Jan;29(1):53-75, PMID: 10078840
- <sup>325</sup> **Bertilsson L**, Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19, *Clin Pharmacokinet.* 1995 Sep;29(3):192-209, PMID: 8521680
- <sup>326</sup> **Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y**, Effects of imidazole antimycotics on the liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: comparison of in vitro and ex vivo studies, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000 Apr-Jun;25(2):121-6, PMID: 11112093
- <sup>327</sup> **Hansen T, Borlak J, Bader A**, Cytochrome P450 enzyme activity and protein expression in primary porcine enterocyte and hepatocyte cultures, *Xenobiotica.* 2000 Jan;30(1):27-46, PMID: 10659949
- <sup>328</sup> **Mei Q, Tang C, Assang C**, Role of a potent inhibitory monoclonal antibody to cytochrome P-450 3A4 in assessment of human drug metabolism, *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Nov;291(2):749-59, PMID: 10525096
- <sup>329</sup> **Tang W, Stearns RA, Bandiera SM**, Studies on cytochrome P-450-mediated bioactivation of diclofenac in rats and in human hepatocytes: identification of glutathione conjugated metabolites, *Drug Metab Dispos.* 1999 Mar;27(3):365-72, PMID: 10064567
- <sup>330</sup> **Bort R, Macé K, Boobis A**, Hepatic metabolism of diclofenac: role of human CYP in the minor oxidative pathways, *Biochem Pharmacol.* 1999 Sep 1;58(5):787-96, PMID: 10449188
- <sup>331</sup> **Nadin L, Murray M**, Participation of CYP2C8 in retinoic acid 4-hydroxylation in human hepatic microsomes, *Biochem Pharmacol.* 1999 Oct 1;58(7):1201-8, PMID: 10484078
- <sup>332</sup> **Masimirembwa CM, Otter C, Berg M**, Heterologous expression and kinetic characterization of human cytochromes P-450: validation of a pharmaceutical tool for drug metabolism research, *Drug Metab Dispos.* 1999 Oct;27(10):1117-22, PMID: 10497136
- <sup>333</sup> **Zhao XJ, Yokoyama H, Chiba K**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 3-hydroxylation of quinine by human live microsomes and nine recombinant human cytochromes P450, *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Dec;279(3):1327-34, PMID: 8968357
- <sup>334</sup> **Ngui JS, Tang W, Stearns RA**, Cytochrome P450 3A4-mediated interaction of diclofenac and quinidine, *Drug Metab Dispos.* 2000 Sep;28(9):1043-50, PMID: 10950847

- <sup>335</sup> **Tang W, Stearns RA, Kwei GY**, Interaction of diclofenac and quinidine in monkeys: stimulation of diclofenac metabolism, *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Dec;291(3):1068-74, PMID: 10565826
- <sup>336</sup> **Chang TK, Gonzalez FJ, Waxman DJ**, Evaluation of triacetyloleandomycin, alpha-naphthoflavone and diethyldithiocarbamate as selective chemical probes for inhibition of human cytochromes P450, *Arch Biochem Biophys*. 1994 Jun;311(2):437-42, PMID: 8203907
- <sup>337</sup> **Sai Y, Dai R, Yang TJ**, Assessment of specificity of eight chemical inhibitors using cDNA-expressed cytochromes P450, *Xenobiotica*. 2000 Apr;30(4):327-43, PMID: 10821163
- <sup>338</sup> **Li AP, Lu C, Brent JA**, Cryopreserved human hepatocytes: characterization of drug-metabolizing enzyme activities and applications in higher throughput screening assays for hepatotoxicity, metabolic stability, and drug-drug interaction potential, *Chem Biol Interact*. 1999 Jun 1;121(1):17-35, PMID: 10418968
- <sup>339</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296
- <sup>340</sup> **Kharasch ED, Hankins DC, Jubert C**, Lack of single-dose disulfiram effects on cytochrome P-450 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 activities: evidence for specificity toward P-450 2E1, *Drug Metab Dispos*. 1999 Jun;27(6):717-23. PMID: 10348802
- <sup>341</sup> **Salphati L, Benet LZ**, Metabolism of digoxin and digoxigenin digitoxosides in rat liver microsomes: involvement of cytochrome P4503A, *Xenobiotica*. 1999 Feb;29(2):171-85, PMID: 10199593
- <sup>342</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>343</sup> **Mayhew BS, Jones DR, Hall SD**, An in vitro model for predicting in vivo inhibition of cytochrome P450 3A4 by metabolic intermediate complex formation, *Drug Metab Dispos*. 2000 Sep;28(9):1031-7, PMID: 10950845
- <sup>344</sup> **Easterbrook J, Lu C, Sakai Y**, Effects of organic solvents on the activities of cytochrome P450 isoforms, UDP-dependent glucuronyl transferase, and phenol sulfotransferase in human hepatocytes, *Drug Metab Dispos*. 2001 Feb;29(2):141-4, PMID: 11159803
- <sup>345</sup> **Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B**, In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists, *Drug Metab Dispos*. 1998 Jun;26(6):536-9, PMID: 9616188
- <sup>346</sup> **Echizen H, Tanizaki M, Tatsuno J**, Identification of CYP3A4 as the enzyme involved in the mono-N-dealkylation of disopyramide enantiomers in humans, *Drug Metab Dispos*. 2000 Aug;28(8):937-44, PMID: 10901704

- <sup>347</sup> **Martini R, Ingelman-Sundberg M**, Pretranslational and posttranslational regulation of rat hepatic CYPs 3A2 and 2E1 by disulfiram, *Biochem Pharmacol.* 1997 Dec 15;54(12):1323-9, PMID: 9393675
- <sup>348</sup> **Frye RF, Tammara B, Cowart TD**, Effect of disulfiram-mediated CYP2E1 inhibition on the disposition of vesnarinone, *J Clin Pharmacol.* 1999 Nov;39(11):1177-83, PMID: 10579149
- <sup>349</sup> **Kharasch ED, Hankins DC, Jubert C**, Lack of single-dose disulfiram effects on cytochrome P-450 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 activities: evidence for specificity toward P-450 2E1, *Drug Metab Dispos.* 1999 Jun; 27(6):717-23, PMID: 10348802
- <sup>350</sup> **Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT**, Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses, *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Nov;46 Suppl 1:30-4, PMID: 9839763
- <sup>351</sup> **Quintieri L, Rosato A, Napoli E**, In vivo antitumor activity and host toxicity of methoxymorpholinyl doxorubicin: role of cytochrome P450 3A, *Cancer Res.* 2000 Jun 15;60(12):3232-8, PMID: 10866316
- <sup>352</sup> **Fischer V, Rodríguez-Gascón A, Heitz F**, The multidrug resistance modulator valspodar (PSC 833) is metabolized by human cytochrome P450 3A. Implications for drug-drug interactions and pharmacological activity of the main metabolite, *Drug Metab Dispos.* 1998 Aug;26(8):802-11, PMID: 9698296
- <sup>353</sup> **Zhao XJ, Ishizaki T**, A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (K<sub>i</sub>) and type of inhibition, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999 Jul-Sep;24(3):272-8, PMID: 10716067
- <sup>354</sup> **Maurer HH, Bickeboeller-Friedrich J, Kraemer T**, Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'). *Toxicol Lett.* 2000 Mar 15;112-113:133-42, PMID: 10720722
- <sup>355</sup> **Kreth K, Kovar K, Schwab M**, Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs, *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 15;59(12):1563-71, PMID: 10799653
- <sup>356</sup> **Malaty LI, Kuper JJ**, Drug interactions of HIV protease inhibitors, *Drug Saf.* 1999 Feb;20(2):147-69, PMID: 10082072
- <sup>357</sup> **Ruiz N**, Clinical history of efavirenz, *Int J Clin Pract Suppl.* 1999 Jun;103:3-7, PMID: 10622035
- <sup>358</sup> **Pichard-Garcia L, Hyland R, Baulieu J**, Human hepatocytes in primary culture predict lack of cytochrome P-450 3A4 induction by eletriptan in vivo, *Drug Metab Dispos.* 2000 Jan;28(1):51-7, PMID: 10611140



- <sup>359</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>360</sup> **Kolarović J, Mikov M, Ristovski V**, The influence of anesthetic concentrations of enflurane and ethanol on caffeine metabolism in mice, *Exp Toxicol Pathol.* 1999 Jul;51(4-5):347-51, PMID: 10445395
- <sup>361</sup> **Carrillo JA, Benitez J**, Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Aug;39(2):127-53, PMID: 10976659
- <sup>362</sup> **Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O**, In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 May;56(2):135-40, PMID: 10877007
- <sup>363</sup> **Lampen A, Christians U, Guengerich FP**, Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability, *Drug Metab Dispos.* 1995 Dec;23(12):1315-24, PMID: 8689938
- <sup>364</sup> **McGinnity DF, Griffin SJ, Moody GC**, Rapid characterization of the major drug-metabolizing human hepatic cytochrome P-450 enzymes expressed in *Escherichia coli*, *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):1017-23, PMID: 10460801
- <sup>365</sup> **Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK**, Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Oct;39(4):295-309, PMID: 11069215
- <sup>366</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>367</sup> **Shet MS, McPhaul M, Fisher CW**, Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP1A2, *Drug Metab Dispos.* 1997 Nov;25(11):1298-303, PMID: 9351907
- <sup>368</sup> **Chen J, Murray M, Liddle C**, Downregulation of male-specific cytochrome P450s 2C11 and 3A2 in bile duct-ligated male rats: importance to reduced hepatic content of cytochrome P450 in cholestasis, *Hepatology.* 1995 Aug;22(2):580-7, PMID: 7635428
- <sup>369</sup> **Chen J, Robertson G, Field J**, Effects of bile duct ligation on hepatic expression of female-specific CYP2C12 in male and female rats, *Hepatology.* 1998 Sep;28(3):624-30, PMID: 9731550
- <sup>370</sup> **Stresser DM, Kupfer D**, Prosubstrates of CYP3A4, the major human hepatic cytochrome P450: transformation into substrates by other P450 isoforms, *Biochem Pharmacol.* 1998 Jun 1;55(11):1861-71, PMID: 9714305
- <sup>371</sup> **Smith C, Stamm SC, Riggs JE**, Ethanol-mediated CYP1A1/2 induction in rat skeletal muscle tissue, *Exp Mol Pathol.* 2000 Dec;69(3):223-32, PMID: 11115363

- <sup>372</sup> **Oinonen T, Ronis M, Wigell T**, Growth hormone-regulated periportal expression of CYP2C7 in rat liver, *Biochem Pharmacol*. 2000 Mar 1;59(5):583-9, PMID: 10660124
- <sup>373</sup> **Kono H, Bradford BU, Rusyn I**, Development of an intragastric enteral model in the mouse: studies of alcohol-induced liver disease using knockout technology, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(4):395-400, PMID: 11180860
- <sup>374</sup> **Niemelä O, Parkkila S, Juvonen RO**, Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases, *J Hepatol*. 2000 Dec;33(6):893-901, PMID: 11131450
- <sup>375</sup> **Niemelä O, Parkkila S, Pasanen M**, Induction of cytochrome P450 enzymes and generation of protein-aldehyde adducts are associated with sex-dependent sensitivity to alcohol-induced liver disease in micropigs, *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):1011-7, PMID: 10498654
- <sup>376</sup> **Baron JM, Zwadlo-Klarwasser G, Jugert F**, Cytochrome P450 1B1: a major P450 isoenzyme in human blood monocytes and macrophage subsets, *Biochem Pharmacol*. 1998 Nov 1;56(9):1105-10, PMID: 9802319
- <sup>377</sup> **Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL**, Biotransformation of mestranol to ethinyl estradiol in vitro: the role of cytochrome P-450 2C9 and metabolic inhibitors, *J Clin Pharmacol*. 1997 Mar;37(3):193-200, PMID: 9089421
- <sup>378</sup> **Glue P, Banfield CR, Perhach JL**, Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation, *Clin Pharmacokinet*. 1997 Sep;33(3):214-24, PMID: 9314612
- <sup>379</sup> **Sarver JG, Bachmann KA, Zhu D**, Ethosuximide is primarily metabolized by CYP3A when incubated with isolated rat liver microsomes, *Drug Metab Dispos*. 1998 Jan;26(1):78-82, PMID: 9443857
- <sup>380</sup> **Chen J, Robertson G, Field J**, Effects of bile duct ligation on hepatic expression of female-specific CYP2C12 in male and female rats, *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):624-30, PMID: 9731550
- <sup>381</sup> **Liu Z, Mortimer O, Smith CA**, Evidence for a role of cytochrome P450 2D6 and 3A4 in ethylmorphine metabolism, *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Jan;39(1):77-80, PMID: 7756104
- <sup>382</sup> **Ronis MJ, Rowlands JC, Hakkak R**, Altered expression and glucocorticoid-inducibility of hepatic CYP3A and CYP2B enzymes in male rats fed diets containing soy protein isolate, *J Nutr*. 1999 Nov;129(11):1958-65, PMID: 10539769
- <sup>383</sup> **Kawashiro T, Yamashita K, Zhao XJ**, A study on the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes; *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Sep;286(3):1294-300, PMID: 9732391
- <sup>384</sup> **Brown BL, Allis JW, Simmons JE**, Fasting for less than 24 h induces cytochrome P450 2E1 and 2B1/2 activities in rats, *Toxicol Lett*. 1995 Nov;81(1):39-44, PMID: 8525497

- <sup>385</sup> **Longo V, Ingelman-Sundberg M, Amato G**, Effect of starvation and chlormethiazole on cytochrome P450s of rat nasal mucosa, *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 1;59(11):1425-32, PMID: 10751552
- <sup>386</sup> **Enriquez A, Leclercq I, Farrell GC**, Altered expression of hepatic CYP2E1 and CYP4A in obese, diabetic ob/ob mice, and fa/fa Zucker rats, *ochem Biophys Res Commun.* 1999 Feb 16;255(2):300-6, PMID: 10049703
- <sup>387</sup> **Glue P, Banfield CR, Perhach JL**, Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation, *Clin Pharmacokinet.* 1997 Sep;33(3):214-24, PMID: 9314612
- <sup>388</sup> **Benedetti MS.**, Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies, *Fundam Clin Pharmacol.* 2000 Jul-Aug;14(4):301-19, PMID: 11030437
- <sup>389</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>390</sup> **Miller DB, Spence JD**, Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates), *Clin Pharmacokinet.* 1998 Feb;34(2):155-62, PMID: 9515185
- <sup>391</sup> **Guitton J, Buronfosse T, Désage M**, Possible involvement of multiple cytochrome P450S in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil, *Biochem Pharmacol.* 1997 Jun 1;53(11):1613-9, PMID: 9264313
- <sup>392</sup> **Huskey SW, Dean DC, Miller RR**, Identification of human cytochrome P450 isozymes responsible for the in vitro oxidative metabolism of finasteride, *Drug Metab Dispos.* 1995 Oct;23(10):1126-35, PMID: 8654202
- <sup>393</sup> **Kanazawa K, Ashida H, Danno G**, Comparison in metabolic activity of cytochrome P450 1A1 on heterocyclic amines between human and rat, *J Agric Food Chem.* 1999 Dec;47(12):4956-61, PMID: 10606558
- <sup>394</sup> **Zhai S, Dai R, Friedman FK**, Comparative inhibition of human cytochromes P450 1A1 and 1A2 by flavonoids, *Drug Metab Dispos.* 1998 Oct;26(10):989-92, PMID: 9763404
- <sup>395</sup> **Bear WL, Teel RW**, Effects of citrus flavonoids on the mutagenicity of heterocyclic amines and on cytochrome P450 1A2 activity, *Anticancer Res.* 2000 Sep- Oct;20(5B):3609-14, PMID: 11131669
- <sup>396</sup> **Ueng YF, Shyu CC, Lin YL**, Effects of baicalein and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice, *Life Sci.* 2000 Sep 22;67(18):2189-200, PMID: 11045600
- <sup>397</sup> **Walker DK, Alabaster CT, Congrave GS**, Significance of metabolism in the disposition and action of the antidysrhythmic drug, dofetilide. In vitro studies and correlation with in vivo data, *Drug Metab Dispos.* 1996 Apr;24(4):447-55, PMID: 8801060

- <sup>398</sup> **Trapnell CB, Jamis-Dow C, Klecker RW**, Metabolism of rifabutin and its 25-desacetyl metabolite, LM565, by human liver microsomes and recombinant human cytochrome P-450 3A4: relevance to clinical interaction with fluconazole, *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 May;41(5):924-6, PMID: 9145845
- <sup>399</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>400</sup> **Gao ZW, Shi XJ, Yu C**, Simultaneous determination of the inhibitory potency of compounds on the activity of five cytochrome P-450 enzymes using a cocktail probe substrates method, *Yao Xue Xue Bao*. 2007 Jun;42(6):589-94, PMID: 17702393
- <sup>401</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>402</sup> **Coller JK, Somogyi AA, Bochner F**, Flunitrazepam oxidative metabolism in human liver microsomes: involvement of CYP2C19 and CYP3A4, *Xenobiotica*. 1999 Oct;29(10):973-86, PMID: 10574680
- <sup>403</sup> **Sellers EM, Tyndale RF**, Mimicking gene defects to treat drug dependence, *Ann N Y Acad Sci*. 2000;909:233-46, PMID: 10911933
- <sup>404</sup> **Margolis JM, O'Donnell JP, Mankowski DC**, (R)-, (S)-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes, *Drug Metab Dispos*. 2000 Oct;28(10):1187-91, PMID: 10997938
- <sup>405</sup> **Hiemke C, Härtter S**, Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Pharmacol Ther*. 2000 Jan;85(1):11-28, PMID: 10674711
- <sup>406</sup> **Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA**, Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1078-84, PMID: 10460810
- <sup>407</sup> **Shet MS, McPhaul M, Fisher CW**, Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP1A2, *Drug Metab Dispos*. 1997 Nov;25(11):1298-303, PMID: 9351907
- <sup>408</sup> **Cazzola M, Testi R, Matera MG**, Clinical pharmacokinetics of salmeterol, *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(1):19-30, PMID: 11825095
- <sup>409</sup> **Kocarek TA, Reddy AB**, Negative regulation by dexamethasone of fluvastatin-inducible CYP2B expression in primary cultures of rat hepatocytes: role of CYP3A, *Biochem Pharmacol*. 1998 May 1;55(9):1435-43, PMID: 10076536
- <sup>410</sup> **Scripture CD, Pieper JA**, Clinical pharmacokinetics of fluvastatin, *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):263-81, PMID: 11368292

- <sup>411</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>412</sup> **Baumann P**, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin Pharmacokinet.* 1996 Dec;31(6):444-69, PMID: 8968657
- <sup>413</sup> **Figgitt DP, McClellan KJ**, Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders, *Drugs.* 2000 Oct;60(4):925-54, PMID: 11085201
- <sup>414</sup> **Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K**, O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants, *Neuropsychopharmacology.* 1999 May;20(5):480-90, PMID: 10192828
- <sup>415</sup> **Renwick AB, Surry D, Price RJ**, Metabolism of 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin by human hepatic cytochrome P450 isoforms, *Xenobiotica.* 2000 Oct;30(10):955-69, PMID: 11315104
- <sup>416</sup> **Li AP, Lu C, Brent JA**, Cryopreserved human hepatocytes: characterization of drug-metabolizing enzyme activities and applications in higher throughput screening assays for hepatotoxicity, metabolic stability, and drug-drug interaction potential, *Chem Biol Interact.* 1999 Jun 1;121(1):17-35, PMID: 10418968
- <sup>417</sup> **Sai Y, Dai R, Yang TJ**, Assessment of specificity of eight chemical inhibitors using cDNA-expressed cytochromes P450, *Xenobiotica.* 2000 Apr;30(4):327-43, PMID: 10821163
- <sup>418</sup> **Taavitsainen P, Anttila M, Nyman L**, Selegiline metabolism and cytochrome P450 enzymes: in vitro study in human liver microsomes, *Pharmacol Toxicol.* 2000 May;86(5):215-21, PMID: 10862503
- <sup>419</sup> **Miller DB, Spence JD**, Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates) *Clin Pharmacokinet.* 1998 Feb;34(2):155-62, PMID: 9515185
- <sup>420</sup> **Salphati L, Benet LZ**, Metabolism of digoxin and digoxigenin digitoxosides in rat liver microsomes: involvement of cytochrome P4503A, *Xenobiotica.* 1999 Feb;29(2):171-85, PMID: 10199593
- <sup>421</sup> **Glue P, Banfield CR, Perhach JL**, Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation, *Clin Pharmacokinet.* 1997 Sep;33(3):214-24, PMID: 9314612
- <sup>422</sup> **Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC**, Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9\*3 allele, *Pharmacogenetics.* 1999 Feb;9(1):71-80, PMID: 10208645
- <sup>423</sup> **Corrigan BW, Nicholls B, Thakrar B**, Heterogeneity in systemic availability of ondansetron and granisetron following oral administration, *Drug Metab Dispos.* 1999 Jan;27(1):110-2, PMID: 9884318

- <sup>424</sup> **Miller DB, Spence JD**, Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates), Clin Pharmacokinet. 1998 Feb;34(2):155-62, PMID: 9515185
- <sup>425</sup> **Wilkinson GR**, The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans, Adv Drug Deliv Rev. 1997 Sep 15;27(2-3):129-159, PMID: 10837555
- <sup>426</sup> **Baune B, Flinois JP, Furlan V**, Halofantrine metabolism in microsomes in man: major role of CYP 3A4 and CYP 3A5, J Pharm Pharmacol. 1999 Apr;51(4):419-26, PMID: 10385214
- <sup>427</sup> **Halliday RC, Jones BC, Smith DA**, An investigation of the interaction between halofantrine, CYP2D6 and CYP3A4: studies with human liver microsomes and heterologous enzyme expression systems, Br J Clin Pharmacol. 1995 Oct;40(4):369-78, PMID: 8554939
- <sup>428</sup> **Liu DY, Gorrod JW**, Induction and inhibition of the in vitro N1-oxidation of 9-benzyladenine and isomeric 9-(nitrobenzyl)adenines, Drug Metabol Drug Interact. 1999;15(2-3):141-57, PMID: 10707120
- <sup>429</sup> **Mihara K, Suzuki A, Kondo T**, Effect of a genetic polymorphism of CYP1A2 inducibility on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia, Ther Drug Monit. 2000 Jun;22(3):245-9, PMID: 10850389
- <sup>430</sup> **Kudo S, Ishizaki T**, Pharmacokinetics of haloperidol: an update, Clin Pharmacokinet. 1999 Dec;37(6):435-56, PMID: 10628896
- <sup>431</sup> **Pan LP, De Vriendt C, Belpaire FM**, In-vitro characterization of the cytochrome P450 isoenzymes involved in the back oxidation and N-dealkylation of reduced haloperidol, Pharmacogenetics. 1998 Oct;8(5):383-9, PMID: 9825830
- <sup>432</sup> **Kharasch ED, Hankins DC, Fenstamaker K**, Human halothane metabolism, lipid peroxidation, and cytochromes P(450)2A6 and P(450)3A4, Eur J Clin Pharmacol. 2000 Feb-Mar;55(11-12):853-9, PMID: 10805064
- <sup>433</sup> **Soucek P**, Expression of cytochrome P450 2A6 in Escherichia coli: purification, spectral and catalytic characterization, and preparation of polyclonal antibodies, Arch Biochem Biophys. 1999 Oct 15;370(2):190-200, PMID: 10510277
- <sup>434</sup> **Zhao XJ, Ishizaki T**, A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (K<sub>i</sub>) and type of inhibition, Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1999 Jul-Sep;24(3):272-8, PMID: 10716067
- <sup>435</sup> **Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B**, In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists, Drug Metab Dispos. 1998 Jun;26(6):536-9, PMID: 9616188

- <sup>436</sup> **Obach RS**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Jul;294(1):88-95, PMID: 10871299
- <sup>437</sup> **Moore LB, Goodwin B, Jones SA**, St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 20;97(13):7500-2, PMID: 10852961
- <sup>438</sup> **Tanaka E**, In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans, *J Clin Pharm Ther*. 1998 Aug;23(4):247-55, PMID: 9867310
- <sup>439</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>440</sup> **Roy P, Yu LJ, Crespi CL**, Development of a substrate-activity based approach to identify the major human liver P-450 catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation based on cDNA-expressed activities and liver microsomal P-450 profiles, *Drug Metab Dispos*. 1999 Jun;27(6):655-66, PMID: 10348794
- <sup>441</sup> **Chen L, Waxman DJ**, Intratumoral activation and enhanced chemotherapeutic effect of oxazaphosphorines following cytochrome P-450 gene transfer: development of a combined chemotherapy/cancer gene therapy strategy, *Cancer Res*. 1995 Feb 1;55(3):581-9, PMID: 7834628
- <sup>442</sup> **Roy P, Tretyakov O, Wright J**, Stereoselective metabolism of ifosfamide by human P-450s 3A4 and 2B6. Favorable metabolic properties of R-enantiomer, *Drug Metab Dispos*. 1999 Nov;27(11):1309-18, PMID: 10534317
- <sup>443</sup> **Jounaidi Y, Hecht JE, Waxman DJ**, Retroviral transfer of human cytochrome P450 genes for oxazaphosphorine-based cancer gene therapy, *Cancer Res*. 1998 Oct 1;58(19):4391-401, PMID: 9766669
- <sup>444</sup> **Chang TK, Yu L, Goldstein JA**, Identification of the polymorphically expressed CYP2C19 and the wild-type CYP2C9-ILE359 allele as low-K<sub>m</sub> catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation, *Pharmacogenetics*. 1997 Jun;7(3):211-21, PMID: 9241661
- <sup>445</sup> **Shet MS, McPhaul M, Fisher CW**, Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP1A2, *Drug Metab Dispos*. 1997 Nov;25(11):1298-303, PMID: 9351907
- <sup>446</sup> **Shimamoto Y, Tasaki T, Kitamura H**, Decrease in hepatic CYP2C11 mRNA and increase in heme oxygenase activity after intracerebroventricular injection of bacterial endotoxin, *J Vet Med Sci*. 1999 Jun;61(6):609-13, PMID: 10423681
- <sup>447</sup> **Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ**, A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin, *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Aug;290(2):635-40, PMID: 10411572

- <sup>448</sup> **Masubuchi Y, Konishi M, Horie T**, Imipramine- and mianserin-induced acute cell injury in primary cultured rat hepatocytes: implication of different cytochrome P450 enzymes, *Arch Toxicol.* 1999 Apr-May;73(3):147-51, PMID: 10401680
- <sup>449</sup> **Chen H, Brzezinski MR, Fantel AG**, Catalysis of drug oxidation during embryogenesis in human hepatic tissues using imipramine as a model substrate, *Drug Metab Dispos.* 1999 Nov;27(11):1306-8, PMID: 10534316
- <sup>450</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>451</sup> **Nakajima M, Inoue T, Shimada N**, Cytochrome P450 2C9 catalyzes indomethacin O-demethylation in human liver microsomes, *Drug Metab Dispos.* 1998 Mar;26(3):261-6, PMID: 9492390
- <sup>452</sup> **Clarke J, Flatt PR, Barnett CR**, Cytochrome P450 1A-like proteins expressed in the islets of Langerhans and altered pancreatic beta-cell secretory responsiveness, *Br J Pharmacol.* 1997 Jun;121(3):389-94, PMID: 9179378
- <sup>453</sup> **Peng HM, Coon MJ**, Regulation of rabbit cytochrome P450 2E1 expression in HepG2 cells by insulin and thyroid hormone, *Mol Pharmacol.* 1998 Oct;54(4):740-7, PMID: 9765518
- <sup>454</sup> **Guillén MI, Donato MT, Jover R**, Oncostatin M down-regulates basal and induced cytochromes P450 in human hepatocytes, *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Apr;285(1):127-34, PMID: 9536002
- <sup>455</sup> **Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A**, Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture, *Mol Pharmacol.* 1993 Oct;44(4):707-15, PMID: 8232220
- <sup>456</sup> **Nadin L, Butler AM, Farrell GC**, Pretranslational down-regulation of cytochromes P450 2C11 and 3A2 in male rat liver by tumor necrosis factor alpha, *Gastroenterology.* 1995 Jul;109(1):198-205, PMID: 7797018
- <sup>457</sup> **Tapner M, Liddle C, Goodwin B**, Interferon gamma down-regulates cytochrome P450 3A genes in primary cultures of well-differentiated rat hepatocytes, *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):367-73, PMID: 8690406
- <sup>458</sup> **Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O**, In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 May;56(2):135-40, PMID: 10877007
- <sup>459</sup> **Santos A, Zanetta S, Cresteil T**, Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans, *Clin Cancer Res.* 2000 May;6(5):2012-20, PMID: 10815927



- <sup>460</sup> **Hartley DP, Klaassen CD**, Detection of chemical-induced differential expression of rat hepatic cytochrome P450 mRNA transcripts using branched DNA signal amplification technology, *Drug Metab Dispos*. 2000 May;28(5):608-16, PMID: 10772642
- <sup>461</sup> **Chan JD**, Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports, *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6):1304-7, PMID: 9855331
- <sup>462</sup> **Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK**, Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Oct;39(4):295-309, PMID: 11069215
- <sup>463</sup> **Loch JM, Potter J, Bachmann KA**, The influence of anesthetic agents on rat hepatic cytochromes P450 in vivo, *Pharmacology*. 1995 Mar;50(3):146-53, PMID: 7746831
- <sup>464</sup> **Meneguz A, Fortuna S, Lorenzini P**, Influence of urethane and ketamine on rat hepatic cytochrome P450 in vivo, *Exp Toxicol Pathol*. 1999 Jul;51(4-5):392-6, PMID: 10445403
- <sup>465</sup> **Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y**, Effects of imidazole antimycotics on the liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: comparison of in vitro and ex vivo studies, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2000 Apr-Jun;25(2):121-6, PMID: 11112093
- <sup>466</sup> **Taavitsainen P, Anttila M, Nyman L**, Selegiline metabolism and cytochrome P450 enzymes: in vitro study in human liver microsomes, *Pharmacol Toxicol*. 2000 May;86(5):215-21, PMID: 10862503
- <sup>467</sup> **Yin H, Racha J, Li SY**, Automated high throughput human CYP isoform activity assay using SPE-LC/MS method: application in CYP inhibition evaluation, *Xenobiotica*. 2000 Feb;30(2):141-54, PMID: 10718122
- <sup>468</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296
- <sup>469</sup> **Fleishaker JC**, Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Dec;39(6):413-27, PMID: 11192474
- <sup>470</sup> **Bry nne N, Forslund C, Hallén B**, Ketoconazole inhibits the metabolism of tolterodine in subjects with deficient CYP2D6 activity, *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Oct;48(4):564-72, PMID: 10583027
- <sup>471</sup> **English N, Hughes V, Wolf CR**, Induction of cytochrome P-450 BM-3 (CYP 102) by non-steroidal anti-inflammatory drugs in *Bacillus megaterium*, *Biochem J*. 1996 May 15;316 ( Pt 1):279-83, PMID: 8645218
- <sup>472</sup> **Bowen WP, Carey JE, Miah A**, Measurement of cytochrome P450 gene induction in human hepatocytes using quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction, *Drug Metab Dispos*. 2000 Jul;28(7):781-8, PMID: 10859152

- <sup>473</sup> **Menzel R, Bogaert T, Achazi R**, A systematic gene expression screen of *Caenorhabditis elegans* cytochrome P450 genes reveals CYP35 as strongly xenobiotic inducible, *Arch Biochem Biophys*. 2001 Nov 15;395(2):158-68, PMID: 11697852
- <sup>474</sup> **Meyer UA**, Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs, *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Oct;8 Suppl 1:S21-5, PMID: 8930576
- <sup>475</sup> **Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK**, Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Oct;39(4):295-309, PMID: 11069215
- <sup>476</sup> **Ko JW, Sukhova N, Thacker D**, Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms, *Drug Metab Dispos*. 1997 Jul;25(7):853-62, PMID: 9224780
- <sup>477</sup> **Loi CM, Young M, Randinitis E**, Clinical pharmacokinetics of troglitazone, *Clin Pharmacokinet*. 1999 Aug;37(2):91-104, PMID: 10496299
- <sup>478</sup> **Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P**, Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans, *Drug Metab Dispos*. 2000 Aug;28(8):959-65, PMID: 10901707
- <sup>479</sup> **Deshpande VS, Genter MB, Jung C**, Characterization of lidocaine metabolism by rat nasal microsomes: implications for nasal drug delivery, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999 Apr-Jun;24(2):177-82, PMID: 10510747
- <sup>480</sup> **Masubuchi Y, Takahashii C, Fujio N**, Inhibition and induction of cytochrome P450 isozymes after repetitive administration of imipramine in rats, *Drug Metab Dispos*. 1995 Sep;23(9):999-1003, PMID: 8565792
- <sup>481</sup> **Chang TK, Chen H, Waxman DJ**, 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) modulates rat liver microsomal cyclophosphamide and ifosfamide activation by suppressing cytochrome P450 2C11 messenger RNA levels, *Drug Metab Dispos*. 1994 Sep-Oct;22(5):673-9, PMID: 7835216
- <sup>482</sup> **Yumibe N, Huie K, Chen KJ**, Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the nonsedating antihistamine loratadine. Formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6, *Biochem Pharmacol*. 1996 Jan 26;51(2):165-72, PMID: 8615885
- <sup>483</sup> **Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O**, In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists, *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 May;56(2):135-40, PMID: 10877007
- <sup>484</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos*. 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064

- <sup>485</sup> **Davidson MH**, Does differing metabolism by cytochrome p450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Rep*. 2000 Jan;2(1):14-9, PMID: 11122720
- <sup>486</sup> **Vennerstrom JL, Ager AL Jr, Andersen SL**, Assessment of the antimalarial potential of tetraoxane WR 148999, *Am J Trop Med Hyg*. 2000 May;62(5):573-8, PMID: 11289666
- <sup>487</sup> **von Bahr C, Ursing C, Yasui N**, Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects-- an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin, *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 May;56(2):123-7, PMID: 10877005
- <sup>488</sup> **Ludwig E, Schmid J, Beschke K**, Activation of human cytochrome P-450 3A4-catalyzed meloxicam 5'-methylhydroxylation by quinidine and hydroquinidine in vitro, *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Jul;290(1):1-8, PMID: 10381752
- <sup>489</sup> **Coller JK, Somogyi AA, Bochner F**, Comparison of (S)-mephenytoin and proguanil oxidation in vitro: contribution of several CYP isoforms, *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Aug;48(2):158-67, PMID: 10417492
- <sup>490</sup> **Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B**, CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences, *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 May;55(3):177-84, PMID: 10379632
- <sup>491</sup> **Tanaka E**, Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function tests in liver disease, *J Clin Pharm Ther*. 1998 Jun;23(3):161-70, PMID: 9831966
- <sup>492</sup> **Shader RI, Granda BW, von Moltke LL**, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms in vitro by zafirlukast, *Biopharm Drug Dispos*. 1999 Nov;20(8):385-8, PMID: 10870095
- <sup>493</sup> **Taavitsainen P, Anttila M, Nyman L**, Selegiline metabolism and cytochrome P450 enzymes: in vitro study in human liver microsomes, *Pharmacol Toxicol*. 2000 May;86(5):215-21, PMID: 10862503
- <sup>494</sup> **Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F**, Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4, *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Apr;47(4):403-12, PMID: 10233205
- <sup>495</sup> **Geletko SM, Erickson AD**, Decreased methadone effect after ritonavir initiation; *Pharmacotherapy*. 2000 Jan;20(1):93-4, PMID: 10641980
- <sup>496</sup> **Sellers EM, Tyndale RF**, Mimicking gene defects to treat drug dependence, *Ann N Y Acad Sci*. 2000;909:233-46, PMID: 10911933
- <sup>497</sup> **Klotz U, Ammon E**, Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol, *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;54(1):7-12, PMID: 9591923
- <sup>498</sup> **Labbé L, Turgeon J**, Clinical pharmacokinetics of mexiletine, *Clin Pharmacokinet*. 1999 Nov;37(5):361-84, PMID: 10589372

- <sup>499</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>500</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>501</sup> **Cooke CE, Sklar GE, Nappi JM**, Possible pharmacokinetic interaction with quinidine: ciprofloxacin or metronidazole?, *Ann Pharmacother.* 1996 Apr;30(4):364-6, PMID: 8729890
- <sup>502</sup> **Labbé L, Turgeon J**, Clinical pharmacokinetics of mexiletine, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Nov;37(5):361-84, PMID: 10589372
- <sup>503</sup> **Koyama E, Chiba K, Tani M**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers, *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Jul;278(1):21-30, PMID: 8764331
- <sup>504</sup> **Chow T, Hiroi T, Imaoka S**, Isoform-selective metabolism of mianserin by cytochrome P-450 2D, *Drug Metab Dispos.* 1999 Oct;27(10):1200-4, PMID: 10497148
- <sup>505</sup> **Eap CB, Yasui N, Kaneko S**, Effects of carbamazepine coadministration on plasma concentrations of the enantiomers of mianserin and of its metabolites, *Ther Drug Monit.* 1999 Apr;21(2):166-70, PMID: 10217335
- <sup>506</sup> **Welker HA, Wiltshire H, Bullingham R**, Clinical pharmacokinetics of mibefradil, *Clin Pharmacokinet.* 1998 Dec;35(6):405-23, PMID: 9884814
- <sup>507</sup> **Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y**, Effects of imidazole antimycotics on the liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: comparison of in vitro and ex vivo studies, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000 Apr-Jun;25(2):121-6, PMID: 11112093
- <sup>508</sup> **Mae T, Inaba T, Konishi E**, Identification of enzymes responsible for rifalazil metabolism in human liver microsomes, *Xenobiotica.* 2000 Jun;30(6):565-74, PMID: 10923859
- <sup>509</sup> **Surry DD, Meneses-Lorente G, Heavens R**, Rapid determination of rat hepatocyte mRNA induction potential using oligonucleotide probes for CYP1A1, 1A2, 3A and 4A1, *Xenobiotica.* 2000 May;30(5):441-56, PMID: 10875679
- <sup>510</sup> **Warrington JS, Poku JW, von Moltke LL**, Effects of age on in vitro midazolam biotransformation in male CD-1 mouse liver microsomes, *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Mar;292(3):1024-31, PMID: 10688619
- <sup>511</sup> **Oda Y, Kharasch ED**, Metabolism of levo-alpha-Acetylmethadol (LAAM) by human liver cytochrome P450: involvement of CYP3A4 characterized by atypical kinetics with two binding sites, *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Apr;297(1):410-22, PMID: 11259570

- <sup>512</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>513</sup> **He K, Woolf TF, Hollenberg PF**, Mechanism-based inactivation of cytochrome P-450-3A4 by mifepristone (RU486), *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Feb;288(2):791-7, PMID: 9918590
- <sup>514</sup> **Jang GR, Benet LZ**, Antiprogestin pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism: implications for their long-term use, *J Pharmacokinet Biopharm*. 1997 Dec;25(6):647-72, PMID: 9697076
- <sup>515</sup> **Störmer E, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Scaling drug biotransformation data from cDNA-expressed cytochrome P-450 to human liver: a comparison of relative activity factors and human liver abundance in studies of mirtazapine metabolism, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Nov;295(2):793-801, PMID: 11046120
- <sup>516</sup> **Störmer E, von Moltke LL, Shader RI**, Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4, *Drug Metab Dispos*. 2000 Oct;28(10):1168-75, PMID: 10997935
- <sup>517</sup> **Gram LF, Guentert TW, Grange S**, Moclobemide, a substrate of CYP2C19 and an inhibitor of CYP2C19, CYP2D6, and CYP1A2: a panel study, *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Jun;57(6):670-7, PMID: 7781267
- <sup>518</sup> **Mayersohn M, Guentert TW**, Clinical pharmacokinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide, *Clin Pharmacokinet*. 1995 Nov;29(5):292-332, *Clin Pharmacokinet*. 1995 Nov;29(5):292-332, PMID: 8582117
- <sup>519</sup> **Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G**, Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects, *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1997;391:14-21, PMID: 9265947
- <sup>520</sup> **Robertson P, DeCory HH, Madan A**, In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil, *Drug Metab Dispos*. 2000 Jun;28(6):664-71, PMID: 10820139
- <sup>521</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>522</sup> **Rane A, Liu Z, Henderson CJ**, Divergent regulation of cytochrome P450 enzymes by morphine and pethidine: a neuroendocrine mechanism?, *Mol Pharmacol*. 1995 Jan;47(1):57-64, PMID: 7838134
- <sup>523</sup> **Bernard SA, Bruera E**, Drug interactions in palliative care, *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1780-99, PMID: 10764440

- <sup>524</sup> **Lampen A, Meyer S, Arnhold T**, Metabolism of vitamin A and its active metabolite all-trans-retinoic acid in small intestinal enterocytes, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):979-85, PMID: 11082432
- <sup>525</sup> **Price RJ, Surry D, Renwick AB**, CYP isoform induction screening in 96-well plates: use of 7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin as a substrate for studies with rat hepatocytes, *Xenobiotica*. 2000 Aug;30(8):781-95, PMID: 11037111
- <sup>526</sup> **Coulet M, Eeckhoutte C, Larrieu G**, Evidence for cytochrome P4501A2-mediated protein covalent binding of thiabendazole and for its passive intestinal transport: use of human and rabbit derived cells, *Chem Biol Interact*. 2000 Jul 3;127(2):109-24, PMID: 10936227
- <sup>527</sup> **Annas A, Granberg AL, Brittebo EB**, Differential response of cultured human umbilical vein and artery endothelial cells to Ah receptor agonist treatment: CYP-dependent activation of food and environmental mutagens, *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000 Nov 15;169(1):94-101, PMID: 11076701
- <sup>528</sup> **White RD, Shea D, Schlezinger JJ**, In vitro metabolism of polychlorinated biphenyl congeners by beluga whale (*Delphinapterus leucas*) and pilot whale (*Globicephala melas*) and relationship to cytochrome P450 expression, *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2000 Jul;126(3):267-84, PMID: 11048677
- <sup>529</sup> **Aoki K, Takimoto M, Ota H**, Participation of CYP2A in cocaine-induced hepatotoxicity in female mice, *Pharmacol Toxicol*. 2000 Jul;87(1):26-32, PMID: 10987212
- <sup>530</sup> **Fisslthaler B, Hinsch N, Chataigneau T**, Nifedipine increases cytochrome P4502C expression and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in coronary arteries, *Hypertension*. 2000 Aug;36(2):270-5, PMID: 10948089
- <sup>531</sup> **Sai Y, Dai R, Yang TJ**, Assessment of specificity of eight chemical inhibitors using cDNA-expressed cytochromes P450, *Xenobiotica*. 2000 Apr;30(4):327-43, PMID: 10821163
- <sup>532</sup> **Krovat BC, Tracy JH, Omiecinski CJ**, Fingerprinting of cytochrome P450 and microsomal epoxide hydrolase gene expression in human blood cells, *Toxicol Sci*. 2000 Jun;55(2):352-60, PMID: 10828267
- <sup>533</sup> **Miners JO, Coulter S, Tukey RH**, Cytochromes P450, 1A2, and 2C9 are responsible for the human hepatic O-demethylation of R- and S-naproxen, *Biochem Pharmacol*. 1996 Apr 26;51(8):1003-8, PMID: 8866821
- <sup>534</sup> **McGinnity DF, Griffin SJ, Moody GC**, Rapid characterization of the major drug-metabolizing human hepatic cytochrome P-450 enzymes expressed in *Escherichia coli*, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1017-23, PMID: 10460801
- <sup>535</sup> **Rodrigues AD, Kukulka MJ, Roberts EM**, [O-methyl 14C]naproxen O-demethylase activity in human liver microsomes: evidence for the involvement of cytochrome P4501A2 and P4502C9/10, *Drug Metab Dispos*. 1996 Jan;24(1):126-36, PMID: 8825200

- <sup>536</sup> **Bear WL, Teel RW**, Effects of citrus phytochemicals on liver and lung cytochrome P450 activity and on the in vitro metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK, *Anticancer Res.* 2000 Sep-Oct;20(5A):3323-9, PMID: 11062760
- <sup>537</sup> **Bear WL, Teel RW**, Effects of citrus flavonoids on the mutagenicity of heterocyclic amines and on cytochrome P450 1A2 activity, *Anticancer Res.* 2000 Sep- Oct;20(5B):3609-14, PMID: 11131669
- <sup>538</sup> **Singh BN**, Effects of food on clinical pharmacokinetics, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Sep;37(3):213-55, PMID: 10511919
- <sup>539</sup> **Greene DS, Barbhaiya RH**, Clinical pharmacokinetics of nefazodone, *Clin Pharmacokin.* 1997 Oct;33(4):260-75, PMID: 9342502
- <sup>540</sup> **Köhnlein O, Lutz R, Schmauss M**, Determining serum concentrations of the modern antipsychotic quetiapin: clinical relevance in therapeutic drug monitoring, *Psychiatr Prax.* 2004 Nov;31 Suppl 1:S175-7, PMID: 15570545
- <sup>541</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>542</sup> **Erickson DA, Mather G, Trager WF**, Characterization of the in vitro biotransformation of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor nevirapine by human hepatic cytochromes P-450, *Drug Metab Dispos.* 1999 Dec;27(12):1488-95, PMID: 10570031
- <sup>543</sup> **Malaty LI, Kuper JJ**, Drug interactions of HIV protease inhibitors, *Drug Saf.* 1999 Feb;20(2):147-69, PMID: 10082072
- <sup>544</sup> **Katoh M, Nakajima M, Shimada N**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Feb-Mar;55(11-12):843-52, PMID: 10805063
- <sup>545</sup> **Iba MM, Fung J, Pak YW**, Dose-dependent up-regulation of rat pulmonary, renal, and hepatic cytochrome P-450 (CYP) 1A expression by nicotine feeding, *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):977-82, PMID: 10460794
- <sup>546</sup> **Sellers EM, Tyndale RF**, Mimicking gene defects to treat drug dependence, *Ann N Y Acad Sci.* 2000;909:233-46, PMID: 10911933
- <sup>547</sup> **Nakajima M, Yamagishi S, Yamamoto H**, Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):57-69, PMID: 10668854
- <sup>548</sup> **Miksys S, Hoffmann E, Tyndale RF**, Regional and cellular induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment, *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 15;59(12):1501-11, PMID: 10799646
- <sup>549</sup> **Yamazaki H, Inoue K, Hashimoto M**, Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes, *Arch Toxicol.* 1999 Mar;73(2):65-70, PMID: 10350185

- <sup>550</sup> **Zevin S, Benowitz NL**, Drug interactions with tobacco smoking. An update, *Clin Pharmacokinet*. 1999 Jun;36(6):425-38, PMID: 10427467
- <sup>551</sup> **Yamazaki H, Inoue K, Hashimoto M**, Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes, *Arch Toxicol*. 1999 Mar;73(2):65-70, PMID: 10350185
- <sup>552</sup> **Tassaneeyakul W, Birkett DJ, Veronese ME**, Specificity of substrate and inhibitor probes for human cytochromes P450 1A1 and 1A2, *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Apr;265(1):401-7, PMID: 8474022
- <sup>553</sup> **Katoh M, Nakajima M, Shimada N**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions, *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Feb-Mar;55(11-12):843-52, PMID: 10805063
- <sup>554</sup> **Fisslthaler B, Hinsch N, Chataigneau T**, Nifedipine increases cytochrome P4502C expression and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in coronary arteries, *Hypertension*. 2000 Aug;36(2):270-5, PMID: 10948089
- <sup>555</sup> **Bourri  M, Meunier V, Berger Y**, Role of cytochrome P-4502C9 in irbesartan oxidation by human liver microsomes, *Drug Metab Dispos*. 1999 Feb;27(2):288-96, PMID: 9929518
- <sup>556</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos*. 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>557</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>558</sup> **Uchida T, Watanabe T, Van Hoogdalem EJ**, In-vitro metabolism of YM17E, an inhibitor of acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase, by liver microsomes in man, *J Pharm Pharmacol*. 1996 Oct;48(10):1049-56, PMID: 8953507
- <sup>559</sup> **Liu XQ, Ren YL, Qian ZY**, Enzyme kinetics and inhibition of nimodipine metabolism in human liver microsomes, *Acta Pharmacol Sin*. 2000 Aug;21(8):690-4, PMID: 11501176
- <sup>560</sup> **Katoh M, Nakajima M, Shimada N**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions, *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Feb-Mar;55(11-12):843-52, PMID: 10805063
- <sup>561</sup> **Heinig R**, Clinical pharmacokinetics of nisoldipine coat-core, *Clin Pharmacokinet*. 1998 Sep;35(3):191-208, PMID: 9784933
- <sup>562</sup> **Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS**, Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998 Jan-Mar;23(1):55-9, PMID: 9625273



- <sup>563</sup> **Jurima-Romet M, Casley WL, Leblanc CA**, Evidence for the catalysis of dextromethorphan O-demethylation by a CYP2D6-like enzyme in pig liver, *Toxicol In Vitro*. 2000 Jun;14(3):253-63, PMID: 10806376
- <sup>564</sup> **Hiemke C, Härtter S**, Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Pharmacol Ther*. 2000 Jan;85(1):11-28, PMID: 10674711
- <sup>565</sup> **Caccia S**, Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications, *Clin Pharmacokinet*. 1998 Apr;34(4):281-302, PMID: 9571301
- <sup>566</sup> **Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR**, Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, *Clin Pharmacokinet*. 1999 Sep;37(3):177-93, PMID: 10511917
- <sup>567</sup> **Bowen WP, Carey JE, Miah A**, Measurement of cytochrome P450 gene induction in human hepatocytes using quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction, *Drug Metab Dispos*. 2000 Jul;28(7):781-8, PMID: 10859152
- <sup>568</sup> **Masubuchi N, Li AP, Okazaki O**, An evaluation of the cytochrome P450 induction potential of pantoprazole in primary human hepatocytes, *Chem Biol Interact*. 1998 Jul 3;114(1-2):1-13, PMID: 9744552
- <sup>569</sup> **Sarich T, Kalhorn T, Magee S**, The effect of omeprazole pretreatment on acetaminophen metabolism in rapid and slow metabolizers of S-mephenytoin, *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Jul;62(1):21-8, PMID: 9246016
- <sup>570</sup> **Suri A, Bramer SL**, Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol, *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 2:53-9, PMID: 10702887
- <sup>571</sup> **Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK**, Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Oct;39(4):295-309, PMID: 11069215
- <sup>572</sup> **Ko JW, Sukhova N, Thacker D**, Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms, *Drug Metab Dispos*. 1997 Jul;25(7):853-62, PMID: 9224780
- <sup>573</sup> **Rodvold KA**, Clinical pharmacokinetics of clarithromycin, *Clin Pharmacokinet*. 1999 Nov;37(5):385-98, PMID: 10589373
- <sup>574</sup> **Fischer V, Vickers AE, Heitz F**, The polymorphic cytochrome P-4502D6 is involved in the metabolism of both 5-hydroxytryptamine antagonists, tropisetron and ondansetron, *Drug Metab Dispos*. 1994 Mar-Apr;22(2):269-74, PMID: 8013282
- <sup>575</sup> **Villikka K, Kivistö KT, Neuvonen PJ**, The effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral and intravenous ondansetron, *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Apr;65(4):377-81, PMID: 10223773

- <sup>576</sup> **Sai Y, Dai R, Yang TJ**, Assessment of specificity of eight chemical inhibitors using cDNA-expressed cytochromes P450, *Xenobiotica*. 2000 Apr;30(4):327-43, PMID: 10821163
- <sup>577</sup> **Murray M, Sefton RM, Martini R**, Induction of cytochromes P450 2B and 2E1 in rat liver by isomeric picoline N-oxides, *Toxicol Lett*. 1997 Dec;93(2-3):195-203, PMID: 9486956
- <sup>578</sup> **Wang Y, Unadkat JD**, Enzymes in addition to CYP3A4 and 3A5 mediate N-demethylation of dextromethorphan in human liver microsomes, *Biopharm Drug Dispos*. 1999 Oct;20(7):341-6, PMID: 10760842
- <sup>579</sup> **Chang TK, Weber GF, Crespi CL**, Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes, *Cancer Res*. 1993 Dec 1;53(23):5629-37, PMID: 8242617
- <sup>580</sup> **Roos PH, Mahnke A**, Metabolite complex formation of orphenadrine with cytochrome P450. Involvement of CYP2C11 and CYP3A isozymes, *Biochem Pharmacol*. 1996 Jul 12;52(1):73-84, PMID: 8678911
- <sup>581</sup> **Hansen T, Borlak J, Bader A**, Cytochrome P450 enzyme activity and protein expression in primary porcine enterocyte and hepatocyte cultures, *Xenobiotica*. 2000 Jan;30(1):27-46, PMID: 10659949
- <sup>582</sup> **Yaïch M, Popon M, Médard Y**, In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to N-deethyloxybutynin in humans, *Pharmacogenetics*. 1998 Oct;8(5):449-51, PMID: 9825837
- <sup>583</sup> **Blanco JG, Harrison PL, Evans WE**, Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver, *Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver*, *Drug Metab Dispos*. 2000 Apr;28(4):379-82, PMID: 10725303
- <sup>584</sup> **Gut I, Danielová V, Holubová J**, cytotoxicity of cyclophosphamide, paclitaxel, and docetaxel for tumor cell lines in vitro: effects of concentration, time and cytochrome P450-catalyzed metabolism, *Arch Toxicol*. 2000 Oct;74(8):437-46, PMID: 11097380
- <sup>585</sup> **Kostrubsky VE, Ramachandran V, Venkataramanan R**, The use of human hepatocyte cultures to study the induction of cytochrome P-450, *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):887-94, PMID: 10421615
- <sup>586</sup> **Masubuchi N, Li AP, Okazaki O**, An evaluation of the cytochrome P450 induction potential of pantoprazole in primary human hepatocytes, *Chem Biol Interact*. 1998 Jul 3;114(1-2):1-13, PMID: 9744552
- <sup>587</sup> **Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK**, Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Oct;39(4):295-309, PMID: 11069215

- <sup>588</sup> **Sarich T, Kalhorn T, Magee S**, The effect of omeprazole pretreatment on acetaminophen metabolism in rapid and slow metabolizers of S-mephenytoin, *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Jul;62(1):21-8, PMID: 9246016
- <sup>589</sup> **Klotz U, Ammon E**, Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol, *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Mar;54(1):7-12, PMID: 9591923
- <sup>590</sup> **Villar D, Furusawa N, Monshouwer M**, Novobiocin inhibits both UDP-glucuronosyltransferase and cytochrome P450-mediated enzyme activities in pig liver microsomes, *Vet Res Commun.* 1998 Sep;22(6):405-14, PMID: 9810637
- <sup>591</sup> **Hiemke C, Härtter S**, Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Pharmacol Ther.* 2000 Jan;85(1):11-28, PMID: 10674711
- <sup>592</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>593</sup> **Sakuma T, Ohtake M, Katsurayama Y**, Induction of CYP1A2 by phenobarbital in the livers of aryl hydrocarbon-responsive and -nonresponsive mice, *Drug Metab Dispos.* 1999 Mar;27(3):379-84, PMID: 10064569
- <sup>594</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Nortriptyline E-10-hydroxylation in vitro is mediated by human CYP2D6 (high affinity) and CYP3A4 (low affinity): implications for interactions with enzyme-inducing drugs, *J Clin Pharmacol.* 1999 Jun;39(6):567-77; PMID: 10354960
- <sup>595</sup> **Störmer E, Brockmöller J, Roots I**, Cytochrome P-450 enzymes and FMO3 contribute to the disposition of the antipsychotic drug perazine in vitro, *Psychopharmacology (Berl).* 2000 Sep;151(4):312-20, PMID: 11026737
- <sup>596</sup> **Olesen OV, Linnet K**, Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;50(6):563-71, PMID: 11136295
- <sup>597</sup> **Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL**, Characterization of six in vitro reactions mediated by human cytochrome P450: application to the testing of cytochrome P450-directed antibodies, *Pharmacology.* 1996 Feb;52(2):125-34, PMID: 8851634
- <sup>598</sup> **Nakajima M, Yoshida R, Shimada N**, Inhibition and inactivation of human cytochrome P450 isoforms by phenethyl isothiocyanate, *Drug Metab Dispos.* 2001 Aug;29(8):1110-3, PMID: 11454729
- <sup>599</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Human cytochromes P450 mediating phenacetin O-deethylation in vitro: validation of the high affinity component as an index of CYP1A2 activity, *J Pharm Sci.* 1998 Dec;87(12):1502-7, PMID: 10189256

- <sup>600</sup> **Agrawal AK, Shapiro BH**, Latent overexpression of hepatic CYP2C7 in adult male and female rats neonatally exposed to phenobarbital: a developmental profile of gender-dependent P450s, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Jun;293(3):1027-33, PMID: 10869407
- <sup>601</sup> **Runge D, Köhler C, Kostrubsky VE**, Induction of cytochrome P450 (CYP)1A1, CYP1A2, and CYP3A4 but not of CYP2C9, CYP2C19, multidrug resistance (MDR-1) and multidrug resistance associated protein (MRP-1) by prototypical inducers in human hepatocytes, *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Jun 24;273(1):333-41, PMID: 10873607
- <sup>602</sup> **Joannard F, Galisteo M, Corcos L**, Regulation of phenobarbital-induction of CYP2B and CYP3A genes in rat cultured hepatocytes: involvement of several serine/threonine protein kinases and phosphatases, *Cell Biol Toxicol*. 2000;16(5):325-37, PMID: 11201056
- <sup>603</sup> **Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Fabre JM**, Dexamethasone enhances constitutive androstane receptor expression in human hepatocytes: consequences on cytochrome P450 gene regulation, *Mol Pharmacol*. 2000 Dec;58(6):1441-50, PMID: 11093784
- <sup>604</sup> **Wei P, Zhang J, Egan-Hafley M**, The nuclear receptor CAR mediates specific xenobiotic induction of drug metabolism, *Nature*. 2000 Oct 19;407(6806):920-3, PMID: 11057673
- <sup>605</sup> **Bu S, Kim Y, Kim S**, Effects of enzyme inducers and inhibitor on the pharmacokinetics of intravenous 2-(allylthio)pyrazine, a new chemoprotective agent, in rats, *Biopharm Drug Dispos*. 2000 May;21(4):157-64, PMID: 11180194
- <sup>606</sup> **Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Pichard-Garcia L**, Interleukin-6 negatively regulates the expression of pregnane X receptor and constitutively activated receptor in primary human hepatocytes, *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Aug 11;274(3):707-13, PMID: 10924340
- <sup>607</sup> **Glue P, Banfield CR, Perhach JL**, Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation, *Clin Pharmacokinet*. 1997 Sep;33(3):214-24, PMID: 9314612
- <sup>608</sup> **Barry M, Gibbons S, Back D**, Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations, *Clin Pharmacokinet*. 1997 Mar;32(3):194-209, PMID: 9084959
- <sup>609</sup> **Ogg MS, Gray TJ, Gibson GG**, Development of an in vitro reporter gene assay to assess xenobiotic induction of the human CYP3A4 gene, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1997 Oct-Dec;22(4):311-3, PMID: 9512926
- <sup>610</sup> **Tanaka E**, Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function tests in liver disease, *J Clin Pharm Ther*. 1998 Jun;23(3):161-70, PMID: 9831966
- <sup>611</sup> **Yasumori T, Chen LS, Li QH**, Human CYP2C-mediated stereoselective phenytoin hydroxylation in Japanese: difference in chiral preference of CYP2C9 and CYP2C19, *Biochem Pharmacol*. 1999 Jun 1;57(11):1297-303, PMID: 10230773
- <sup>612</sup> **Bachmann KA, Belloto RJ Jr**, Differential kinetics of phenytoin in elderly patients, *Drugs Aging*. 1999 Sep;15(3):235-50, PMID: 10503815

- <sup>613</sup> **Shader RI, Granda BW, von Moltke LL**, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms in vitro by zafirlukast, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms in vitro by zafirlukast, *Biopharm Drug Dispos.* 1999 Nov;20(8):385-8, PMID: 10870095
- <sup>614</sup> **Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J**, The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics, *Epilepsia.* 1998 Dec;39(12):1317-23, PMID: 9860067
- <sup>615</sup> **Brackett CC, Bloch JD**, Phenytoin as a possible cause of acetaminophen hepatotoxicity: case report and review of the literature, *harmacotherapy.* 2000 Feb;20(2):229-33, PMID: 10678302
- <sup>616</sup> **Kinonen T, Pasanen M, Gynther J**, Competitive inhibition of coumarin 7-hydroxylation by pilocarpine and its interaction with mouse CYP 2A5 and human CYP 2A6, *Br J Pharmacol.* 1995 Nov;116(6):2625-30, PMID: 8590980
- <sup>617</sup> **Rodvold KA**, Clinical pharmacokinetics of clarithromycin, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Nov;37(5):385-98, PMID: 10589373
- <sup>618</sup> **Yamazaki H, Suzuki M, Tane K**, In vitro inhibitory effects of troglitazone and its metabolites on drug oxidation activities of human cytochrome P450 enzymes: comparison with pioglitazone and rosiglitazone, *Xenobiotica.* 2000 Jan;30(1):61-70, PMID: 10659951
- <sup>619</sup> **Satarug S, Lang MA, Yongvanit P**, Induction of cytochrome P450 2A6 expression in humans by the carcinogenic parasite infection, *opisthorchiasis viverrini*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 Oct;5(10):795-800, PMID: 889689
- <sup>620</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC'**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>621</sup> **Jönsson G, Aström A, Andersson P**, Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver, *Drug Metab Dispos.* 1995 Jan;23(1):137-42, PMID: 7720517
- <sup>622</sup> **Watanabe M, Tateishi T, Asoh M**, Effects of glucocorticoids on pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in rats, *Life Sci.* 1998;63(19):1685-92, PMID: 9806224
- <sup>623</sup> **Celander M, Hahn ME, Stegeman JJ**, Cytochromes P450 (CYP) in the *Poeciliopsis lucida* hepatocellular carcinoma cell line (PLHC-1): dose- and time-dependent glucocorticoid potentiation of CYP1A induction without induction of CYP3A, *Arch Biochem Biophys.* 1996 May 1;329(1):113-22, PMID: 8619627
- <sup>624</sup> **Zhao XJ, Ishizaki T**, A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (K<sub>i</sub>) and type of inhibition, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999 Jul-Sep;24(3):272-8, PMID: 10716067

- <sup>625</sup> **Spina E, Pisani F, Perucca E**, Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update, *Clin Pharmacokinet*. 1996 Sep;31(3):198-214, PMID: 8877250
- <sup>626</sup> **Levine M, Law EY, Bandiera SM**, In vivo cimetidine inhibits hepatic CYP2C6 and CYP2C11 but not CYP1A1 in adult male rats, *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Feb;284(2):493-9, PMID: 9454789
- <sup>627</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes, *Arch Biochem Biophys*. 1997 Oct 1;346(1):161-9, PMID: 9328296
- <sup>628</sup> **Ayajiki K, Okamura T, Fujioka H**, Involvement of CYP3A-derived arachidonic acid metabolite(s) in responses to endothelium-derived K<sup>+</sup> channel opening substance in monkey lingual artery, *Br J Pharmacol*. 1999 Oct;128(3):802-8, PMID: 10516665
- <sup>629</sup> **Chang TK, Teixeira J, Gil G**, The lithocholic acid 6 beta-hydroxylase cytochrome P-450, CYP 3A10, is an active catalyst of steroid-hormone 6 beta-hydroxylation, *Biochem J*. 1993 Apr 15;291 ( Pt 2):429-33, PMID: 8484723
- <sup>630</sup> **Coller JK, Somogyi AA, Bochner F**, Comparison of (S)-mephenytoin and proguanil oxidation in vitro: contribution of several CYP isoforms, *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Aug;48(2):158-67, PMID: 10417492
- <sup>631</sup> **Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ**, A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin, *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Aug;290(2):635-40, PMID: 10411572
- <sup>632</sup> **Funck-Brentano C, Becquemont L, Leneveu A**, Inhibition by omeprazole of proguanil metabolism: mechanism of the interaction in vitro and prediction of in vivo results from the in vitro experiments, *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Feb;280(2):730-8, PMID: 9023285
- <sup>633</sup> **Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B**, In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists, *Drug Metab Dispos*. 1998 Jun;26(6):536-9, PMID: 9616188
- <sup>634</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>635</sup> **Hay Kraus BL, Greenblatt DJ, Venkatakrishnan K**, Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences, *Xenobiotica*. 2000 Jun;30(6):575-88, PMID: 10923860

- <sup>636</sup> **Guillon J, Buronfosse T, Desage M**, Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol, *Br J Anaesth*. 1998 Jun;80(6):788-95, PMID: 9771309
- <sup>637</sup> **Kudo S, Uchida M, Odomi M**, Metabolism of carteolol by cDNA-expressed human cytochrome P450, *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):479-85, PMID: 9342584
- <sup>638</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>639</sup> **Caccia S**, Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 May;38(5):393-414, PMID: 10843459
- <sup>640</sup> **Branch RA, Adedoyin A, Frye RF**, In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin, *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Oct;68(4):401-11, PMID: 11061580
- <sup>641</sup> **Sai Y, Dai R, Yang TJ**, Assessment of specificity of eight chemical inhibitors using cDNA-expressed cytochromes P450, *Xenobiotica*. 2000 Apr;30(4):327-43, PMID: 10821163
- <sup>642</sup> **Zhao XJ, Yokoyama H, Chiba K**, Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 3-hydroxylation of quinine by human live microsomes and nine recombinant human cytochromes P450, *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Dec;279(3):1327-34, PMID: 8968357
- <sup>643</sup> **Tyndale RF, Li Y, Li NY**, Characterization of cytochrome P-450 2D1 activity in rat brain: high-affinity kinetics for dextromethorphan, *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):924-30, PMID: 10421620
- <sup>644</sup> **Jurima-Romet M, Casley WL, Leblanc CA**, Evidence for the catalysis of dextromethorphan O-demethylation by a CYP2D6-like enzyme in pig liver, *Toxicol In Vitro*. 2000 Jun;14(3):253-63, PMID: 10806376
- <sup>645</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296
- <sup>646</sup> **Pukrittayakamee S, Looareesuwan S, Keeratithakul D**, A study of the factors affecting the metabolic clearance of quinine in malaria, *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):487-93, PMID: 9342585
- <sup>647</sup> **Hay Kraus BL, Greenblatt DJ, Venkatakrishnan K**, Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences, *Xenobiotica*. 2000 Jun;30(6):575-88, PMID: 10923860
- <sup>648</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350

- <sup>649</sup> **Ishizaki T, Horai Y**, Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole, *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Aug;13 Suppl 3:27-36, PMID: 10491726
- <sup>650</sup> **Chung WG, Park CS, Roh HK**, Oxidation of ranitidine by isozymes of flavin-containing monooxygenase and cytochrome P450, *Jpn J Pharmacol.* 2000 Oct;84(2):213-20, PMID: 11128045
- <sup>651</sup> **Koide A, Fuwa K, Furukawa F**, Effect of cigarette smoke on the mutagenic activation of environmental carcinogens by rodent liver, *Mutat Res.* 1999 Jul 16;428(1-2):165-76, PMID: 10517990
- <sup>652</sup> **Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR**, Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Sep;37(3):177-93, PMID: 10511917
- <sup>653</sup> **Miksys S, Hoffmann E, Tyndale RF**, Regional and cellular induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment, *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 15;59(12):1501-11, PMID: 10799646
- <sup>654</sup> **Sellers EM, Tyndale RF**, Mimicking gene defects to treat drug dependence, *Ann N Y Acad Sci.* 2000;909:233-46, PMID: 10911933
- <sup>655</sup> **Villard PH, Herber R, Séréé EM**, Effect of cigarette smoke on UDP-glucuronosyltransferase activity and cytochrome P450 content in liver, lung and kidney microsomes in mice, *Pharmacol Toxicol.* 1998 Feb;82(2):74-9, PMID: 9498235
- <sup>656</sup> **Zevin S, Benowitz NL**, Drug interactions with tobacco smoking. An update, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jun;36(6):425-38, PMID: 10427467
- <sup>657</sup> **Piipari R, Savela K, Nurminen T**, Expression of CYP1A1, CYP1B1 and CYP3A, and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation in bronchoalveolar macrophages of smokers and non-smokers; *Int J Cancer.* 2000 Jun 1;86(5):610-6; PMID: 10797280
- <sup>658</sup> **Corrigan BW, Nicholls B, Thakrar B**, Heterogeneity in systemic availability of ondansetron and granisetron following oral administration, *Drug Metab Dispos.* 1999 Jan;27(1):110-2, PMID: 9884318
- <sup>659</sup> **Wienkers LC, Allievi C, Hauer MJ**, Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes, *Drug Metab Dispos.* 1999 Nov;27(11):1334-40, PMID: 10534319
- <sup>660</sup> **Reinach B, de Sousa G, Dostert P**, Comparative effects of rifabutin and rifampicin on cytochromes P450 and UDP-glucuronosyl-transferases expression in fresh and cryopreserved human hepatocytes, *Chem Biol Interact.* 1999 Jun 1;121(1):37-48, PMID: 10418969
- <sup>661</sup> **Guerre P, Pineau T, Costet P**, Effects of AFB1 on CYP 1A1, 1A2 and 3A6 mRNA, and P450 expression in primary culture of rabbit hepatocytes, *Toxicol Lett.* 2000 Jan 5;111(3):243-51, PMID: 10643869



- <sup>662</sup> **Runge D, Köhler C, Kostrubsky VE**, Induction of cytochrome P450 (CYP)1A1, CYP1A2, and CYP3A4 but not of CYP2C9, CYP2C19, multidrug resistance (MDR-1) and multidrug resistance associated protein (MRP-1) by prototypical inducers in human hepatocytes, *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Jun 24;273(1):333-41, PMID: 10873607
- <sup>663</sup> **Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Pichard-Garcia L**, Interleukin-6 negatively regulates the expression of pregnane X receptor and constitutively activated receptor in primary human hepatocytes, *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Aug 11;274(3):707-13, PMID: 10924340
- <sup>664</sup> **Kliwer SA, Lehmann JM, Milburn MV**, The PPARs and PXR: nuclear xenobiotic receptors that define novel hormone signaling pathways, *Recent Prog Horm Res*. 1999;54:345-67; discussion 367-8, PMID: 10548883
- <sup>665</sup> **Li AP, Reith MK, Rasmussen A**, Primary human hepatocytes as a tool for the evaluation of structure-activity relationship in cytochrome P450 induction potential of xenobiotics: evaluation of rifampin, rifapentine and rifabutin, *Chem Biol Interact*. 1997 Nov 6;107(1-2):17-30, PMID: 9402947
- <sup>666</sup> **Sanderink GJ, Bournique B, Stevens J**, Involvement of human CYP1A isoenzymes in the metabolism and drug interactions of riluzole in vitro, *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Sep;282(3):1465-72, PMID: 9316860
- <sup>667</sup> **Caccia S**, Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 May;38(5):393-414, PMID: 10843459
- <sup>668</sup> **Prakash C, Kamel A, Cui D**, Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions, *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49 Suppl 1:35S-42S, PMID: 10771452
- <sup>669</sup> **Kumar GN, Dykstra J, Roberts EM**, Potent inhibition of the cytochrome P-450 3A-mediated human liver microsomal metabolism of a novel HIV protease inhibitor by ritonavir: A positive drug-drug interaction, *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):902-8, PMID: 10421617
- <sup>670</sup> **Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ**, Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents, *Clin Pharmacokinet*. 1998 Oct;35(4):275-91, PMID: 9812178
- <sup>671</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>672</sup> **Geletko SM, Erickson AD**, Decreased methadone effect after ritonavir initiation, *Pharmacotherapy*. 2000 Jan;20(1):93-4, PMID: 10641980
- <sup>673</sup> **Kaye CM, Nicholls B**, Clinical pharmacokinetics of ropinirole, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Oct;39(4):243-54, PMID: 11069211

- <sup>674</sup> **Arlander E, Ekström G, Alm C**, Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: an interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors, *Clin Pharmacol Ther.* 1998 Nov;64(5):484-91, PMID: 9834040
- <sup>675</sup> **Yamazaki H, Suzuki M, Tane K**, In vitro inhibitory effects of troglitazone and its metabolites on drug oxidation activities of human cytochrome P450 enzymes: comparison with pioglitazone and rosiglitazone, *Xenobiotica.* 2000 Jan;30(1):61-70, PMID: 10659951
- <sup>676</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Comparative studies of in vitro inhibition of cytochrome P450 3A4-dependent testosterone 6beta-hydroxylation by roxithromycin and its metabolites, troleandomycin, and erythromycin, *Drug Metab Dispos.* 1998 Nov;26(11):1053-7, PMID: 9806945
- <sup>677</sup> **Lehmann DE**, Enzymatic shunting: resolving the acetaminophen-warfarin controversy, *Pharmacotherapy.* 2000 Dec;20(12):1464-8, PMID: 11130219
- <sup>678</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Human liver cytochrome P450 enzymes involved in the 7-hydroxylation of R- and S-warfarin enantiomers, *Biochem Pharmacol.* 1997 Dec 1;54(11):1195-203, PMID: 9416970
- <sup>679</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Effects of arachidonic acid, prostaglandins, retinol, retinoic acid and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes, *Xenobiotica.* 1999 Mar;29(3):231-41, PMID: 10219964
- <sup>680</sup> **Eagling VA, Back DJ, Barry MG**, Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir, *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Aug;44(2):190-4, PMID: 9278209
- <sup>681</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>682</sup> **Malaty LI, Kuper JJ**, Drug interactions of HIV protease inhibitors, *Drug Saf.* 1999 Feb;20(2):147-69, PMID: 10082072
- <sup>683</sup> **Sakuma T, Ohtake M, Katsurayama Y**, Induction of CYP1A2 by phenobarbital in the livers of aryl hydrocarbon-responsive and -nonresponsive mice, *Drug Metab Dispos.* 1999 Mar;27(3):379-84, PMID: 10064569
- <sup>684</sup> **Taavitsainen P, Anttila M, Nyman L**, Selegiline metabolism and cytochrome P450 enzymes: in vitro study in human liver microsomes, *Pharmacol Toxicol.* 2000 May;86(5):215-21, PMID: 10862503
- <sup>685</sup> **Otani K, Aoshima T**, Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs, *Ther Drug Monit.* 2000 Feb;22(1):118-21, PMID: 10688273
- <sup>686</sup> **Ereshefsky L**, Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics, *J Clin Psychiatry.* 1996;57 Suppl 11:12-25, PMID: 8941167

- <sup>687</sup> **Preskorn SH**, Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism, *Clin Pharmacokinet.* 1997;32 Suppl 1:1-21, PMID: 9068931
- <sup>688</sup> **Kobayashi K, Ishizuka T, Shimada N**, Sertraline N-demethylation is catalyzed by multiple isoforms of human cytochrome P-450 in vitro, *Drug Metab Dispos.* 1999 Jul;27(7):763-6, PMID: 10383917
- <sup>689</sup> **Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE**, Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence, *Clin Pharmacokinet.* 1997 Dec;33(6):454-71, PMID: 9435993
- <sup>690</sup> **Hase I, Imaoka S, Oda Y**, Area under the plasma concentration-time curve of inorganic fluoride following sevoflurane anesthesia correlates with CYP2E1 mRNA level in mononuclear cells, *Anesthesiology.* 2000 Jun;92(6):1661-6, PMID: 10839917
- <sup>691</sup> **Warrington JS, Shader RI, von Moltke LL**, In vitro biotransformation of sildenafil (Viagra): identification of human cytochromes and potential drug interactions, *Drug Metab Dispos.* 2000 Apr;28(4):392-7, *Drug Metab Dispos.* 2000 Apr;28(4):392-7. PMID: 10725306
- <sup>692</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>693</sup> **Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT**, Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Dec;68(6):592-7, PMID: 11180018
- <sup>694</sup> **Davidson MH**, Does differing metabolism by cytochrome p450 have clinical importance?, *Curr Atheroscler Rep.* 2000 Jan;2(1):14-9, PMID: 11122720
- <sup>695</sup> **Tanaka E**, Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function tests in liver disease, *J Clin Pharm Ther.* 1998 Jun;23(3):161-70, PMID: 9831966
- <sup>696</sup> **Echizen H, Tanizaki M, Tatsuno J**, Identification of CYP3A4 as the enzyme involved in the mono-N-dealkylation of disopyramide enantiomers in humans, *Drug Metab Dispos.* 2000 Aug;28(8):937-44, PMID: 10901704
- <sup>697</sup> **Obach RS**, Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression, *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Jul;294(1):88-95, PMID: 10871299
- <sup>698</sup> **Wentworth JM, Agostini M, Love J**, St John's wort, a herbal antidepressant, activates the steroid X receptor, *J Endocrinol.* 2000 Sep;166(3):R11-6, PMID: 10974665
- <sup>699</sup> **Guitton J, Buronfosse T, Désage M**, Possible involvement of multiple cytochrome P450s in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil, *Biochem Pharmacol.* 1997 Jun 1;53(11):1613-9, PMID: 9264313

- <sup>700</sup> **Komatsu K, Ito K, Nakajima Y**, Prediction of in vivo drug-drug interactions between tolbutamide and various sulfonamides in humans based on in vitro experiments, *Drug Metab Dispos.* 2000 Apr;28(4):475-81, PMID: 10725317
- <sup>701</sup> **Imamura Y, Kaneko M, Mori Y**, Sex-dependent pharmacokinetics and in vitro reductive metabolism of acetohexamide in Wistar-Imamichi rats, *Biol Pharm Bull.* 1999 Apr;22(4):435-8, PMID: 10328570
- <sup>702</sup> **Cribb AE, Spielberg SP, Griffin GP**, N4-hydroxylation of sulfamethoxazole by cytochrome P450 of the cytochrome P4502C subfamily and reduction of sulfamethoxazole hydroxylamine in human and rat hepatic microsomes, *Drug Metab Dispos.* 1995 Mar;23(3):406-14 PMID: 7628308
- <sup>703</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>704</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>705</sup> **Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O**, Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism, *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):1068-73, PMID: 10460808
- <sup>706</sup> **Margolis JM, O'Donnell JP, Mankowski DC**, (R)-, (S)-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes, *Drug Metab Dispos.* 2000 Oct;28(10):1187-91, PMID: 10997938
- <sup>707</sup> **Fisslthaler B, Hinsch N, Chataigneau T**, Nifedipine increases cytochrome P4502C expression and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in coronary arteries, *Hypertension.* 2000 Aug;36(2):270-5, PMID: 10948089
- <sup>708</sup> **Shader RI, Granda BW, von Moltke LL**, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms in vitro by zafirlukast, *Biopharm Drug Dispos.* 1999 Nov;20(8):385-8, PMID: 10870095
- <sup>709</sup> **Shiota N, Kodama S, Inui H**, Expression of human cytochromes P450 1A1 and P450 1A2 as fused enzymes with yeast NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase in transgenic tobacco plants, *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000 Oct;64(10):2025-33, PMID: 11129571
- <sup>710</sup> **Schrenk D, Brockmeier D, Mörike K**, A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers, *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jan;53(5):361-7, PMID: 9516038
- <sup>711</sup> **Sinz MW, Woolf TF**, Characterization of the induction of rat microsomal cytochrome P450 by tacrine, *Biochem Pharmacol.* 1997 Aug 1;54(3):425-7, PMID: 9278102
- <sup>712</sup> **Becquemont L, Le Bot MA, Riche C**, Use of heterologously expressed human cytochrome P450 1A2 to predict tacrine-fluvoxamine drug interaction in man, *Pharmacogenetics.* 1998 Apr;8(2):101-8, PMID: 10022747

- <sup>713</sup> **Brösen K**, Differences in interactions of SSRIs, *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Sep;13 Suppl 5:S45-7, PMID: 9817620
- <sup>714</sup> **Schvarcz R, Rudbeck G, Söderdahl G**, Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthoptic liver transplantation in a patient coinfectd with HIV and hepatitis C virus (HCV), *Transplantation*. 2000 May 27;69(10):2194-5, PMID: 10852623
- <sup>715</sup> **Styles JA, Davies A, Lim CK**, Genotoxicity of tamoxifen, tamoxifen epoxide and toremifene in human lymphoblastoid cells containing human cytochrome P450s, *Carcinogenesis*. 1994 Jan;15(1):5-9, PMID: 8293548
- <sup>716</sup> **Kawai M, Bandiera SM, Chang TK**, Modulation of hepatic CYP2A1, CYP2C11, and CYP3A9 expression in adult rats by neonatal administration of tamoxifen, *Drug Metab Dispos*. 1999 Dec;27(12):1392-8, PMID: 10570019
- <sup>717</sup> **Hukkanen J, Mäntylä M, Kangas L**, Expression of cytochrome P450 genes encoding enzymes active in the metabolism of tamoxifen in human uterine endometrium, *Pharmacol Toxicol*. 1998 Feb;82(2):93-7, PMID: 9498238
- <sup>718</sup> **Crewe HK, Ellis SW, Lennard MS**, Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes, *Biochem Pharmacol*. 1997 Jan 24;53(2):171-8, PMID: 9037249
- <sup>719</sup> **Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O**, Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1068-73, PMID: 10460808
- <sup>720</sup> **Gut I, Danielová V, Holubová J**, Cytotoxicity of cyclophosphamide, paclitaxel, and docetaxel for tumor cell lines in vitro: effects of concentration, time and cytochrome P450-catalyzed metabolism, *Arch Toxicol*. 2000 Oct;74(8):437-46, PMID: 11097380
- <sup>721</sup> **Kostrubsky VE, Ramachandran V, Venkataramanan R**, The use of human hepatocyte cultures to study the induction of cytochrome P-450, *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):887-94, PMID: 10421615
- <sup>722</sup> **Miksys S, Hoffmann E, Tyndale RF**, Regional and cellular induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment, *Biochem Pharmacol*. 2000 Jun 15;59(12):1501-11, PMID: 10799646
- <sup>723</sup> **Hansen T, Borlak J, Bader A**, Cytochrome P450 enzyme activity and protein expression in primary porcine enterocyte and hepatocyte cultures, *Xenobiotica*. 2000 Jan;30(1):27-46, PMID: 10659949
- <sup>724</sup> **Vickers AE, Sinclair JR, Zollinger M**, Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1029-38, PMID: 10460803
- <sup>725</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776

- <sup>726</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296
- <sup>727</sup> **Jones BC, Hyland R, Ackland M**, Interaction of terfenadine and its primary metabolites with cytochrome P450 2D6, *Drug Metab Dispos*. 1998 Sep;26(9):875-82, PMID: 9733666
- <sup>728</sup> **Reichmuth D, Lockey RF**, Present and potential therapy for allergic rhinitis: a review, *BioDrugs*. 2000 Dec;14(6):371-87, PMID: 18034580
- <sup>729</sup> **Kishimoto W, Hiroi T, Sakai K**, Metabolism of epinastine, a histamine H1 receptor antagonist, in human liver microsomes in comparison with that of terfenadine, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997 Dec;98(3):273-92, PMID: 9485522
- <sup>730</sup> **Paolini M, Barillari J, Broccoli M**, Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes, *Cancer Lett*. 1999 Oct 18;145(1-2):35-42, PMID: 10530767
- <sup>731</sup> **Yamazaki H, Gillam EM, Dong MS**, Reconstitution of recombinant cytochrome P450 2C10(2C9) and comparison with cytochrome P450 3A4 and other forms: effects of cytochrome P450-P450 and cytochrome P450-b5 interactions, *Arch Biochem Biophys*. 1997 Jun 15;342(2):329-37, PMID: 9186495
- <sup>732</sup> **Paolini M, Pozzetti L, Sapone A**, Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases, *Life Sci*. 1998;62(6):571-82, PMID: 9464470
- <sup>733</sup> **Anderson MD, Bandiera SM, Chang TK**, Effect of androgen administration during puberty on hepatic CYP2C11, CYP3A, and CYP2A1 expression in adult female rats, *Drug Metab Dispos*. 1998 Oct;26(10):1031-8, PMID: 9763410
- <sup>734</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes, *Arch Biochem Biophys*. 1997 Oct 1;346(1):161-9, PMID: 9328296
- <sup>735</sup> **Kawai M, Bandiera SM, Chang TK**, Modulation of hepatic CYP2A1, CYP2C11, and CYP3A9 expression in adult rats by neonatal administration of tamoxifen, *Drug Metab Dispos*. 1999 Dec;27(12):1392-8, PMID: 10570019
- <sup>736</sup> **Nakajima M, Suzuki M, Yamaji R**, Isoform selective inhibition and inactivation of human cytochrome P450s by methylenedioxyphenyl compounds, *Xenobiotica*. 1999 Dec;29(12):1191-202, PMID: 10647906
- <sup>737</sup> **Zhao XJ, Ishizaki T**, A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (K<sub>i</sub>) and type of inhibition, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999 Jul-Sep;24(3):272-8, PMID: 10716067
- <sup>738</sup> **Ha HR, Chen J, Freiburghaus AU**, Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450, *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Mar;39(3):321-6, PMID: 7619675

- <sup>739</sup> **Tassaneeyakul W, Birkett DJ, Veronese ME**, Specificity of substrate and inhibitor probes for human cytochromes P450 1A1 and 1A2, *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Apr;265(1):401-7, PMID: 8474022
- <sup>740</sup> **Møller SE, Larsen F, Pitsiu M**, Effect of citalopram on plasma levels of oral theophylline, *Clin Ther*. 2000 Dec;22(12):1494-501, PMID: 11192140
- <sup>741</sup> **Nakajima M, Kobayashi K, Shimada N**, Involvement of CYP1A2 in mexiletine metabolism, *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Jul;46(1):55-62, PMID: 9690950
- <sup>742</sup> **Spatzenegger M, Horsmans Y, Verbeeck RK**, Differential activities of CYP1A isozymes in hepatic and intestinal microsomes of control and 3-methylcholanthrene-induced rats, *Pharmacol Toxicol*. 2000 Feb;86(2):71-7, PMID: 10728918
- <sup>743</sup> **Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE**, Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence, *Clin Pharmacokinet*. 1997 Dec;33(6):454-71, PMID: 9435993
- <sup>744</sup> **Tateishi T, Kumai T, Watanabe M**, A comparison of the effect of five phenothiazines on hepatic CYP isoenzymes in rats, *Pharmacol Toxicol*. 1999 Nov;85(5):252-6, PMID: 10608490
- <sup>745</sup> **Chang TK, Chen G, Waxman DJ**, Modulation of thiotepa antitumor activity in vivo by alteration of liver cytochrome P450-catalyzed drug metabolism, *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Jul;274(1):270-5, PMID: 7616408
- <sup>746</sup> **Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA**, Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1078-84, PMID: 10460810
- <sup>747</sup> **Ko JW, Desta Z, Soukhova NV**, In vitro inhibition of the cytochrome P450 (CYP450) system by the antiplatelet drug ticlopidine: potent effect on CYP2C19 and CYP2D6, *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Apr;49(4):343-51, PMID: 10759690
- <sup>748</sup> **Ishii Y, Nakamura K, Tsutsumi K**, Drug interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers, *J Clin Pharmacol*. 2000 Feb;40(2):193-9, PMID: 10664926
- <sup>749</sup> **Azuma R, Komuro M, Black SR**, The effect of repeat administration of GTS-21 on mixed-function oxidase activities in rat, *Toxicol Lett*. 1999 Nov 22;110(3):137-44, PMID: 10597024
- <sup>750</sup> **von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW**, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, *J Clin Pharmacol*. 2001 Jan;41(1):85-91, PMID: 11225565
- <sup>751</sup> **Winter HR, Wang Y, Unadkat JD**, CYP2C8/9 mediate dapsone N-hydroxylation at clinical concentrations of dapsone, *Drug Metab Dispos*. 2000 Aug;28(8):865-8, PMID: 10901692

- <sup>752</sup> **Cohen LH, van Leeuwen RE, van Thiel GC**, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes, *Biopharm Drug Dispos.* 2000 Dec;21(9):353-64, PMID: 11523064
- <sup>753</sup> **Gorski JC, Hall SD, Becker P**, In vivo effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity, *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):32-43, PMID: 10668851
- <sup>754</sup> **Butler AM, Murray M**, Biotransformation of parathion in human liver: participation of CYP3A4 and its inactivation during microsomal parathion oxidation, *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Feb;280(2):966-73, PMID: 9023313
- <sup>755</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161
- <sup>756</sup> **Jorga KM, Fotteler B, Gasser R**, Lack of interaction between tolcapone and tolbutamide in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol.* 2000 May;40(5):544-51, PMID: 10806608
- <sup>757</sup> **Brynne N, Forslund C, Hallén B**, Ketoconazole inhibits the metabolism of tolterodine in subjects with deficient CYP2D6 activity, *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Oct;48(4):564-72, PMID: 10583027
- <sup>758</sup> **Benedetti MS**, Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies, *Fundam Clin Pharmacol.* 2000 Jul-Aug;14(4):301-19, PMID: 11030437
- <sup>759</sup> **Nadin L, Murray M**, Participation of CYP2C8 in retinoic acid 4-hydroxylation in human hepatic microsomes, *Biochem Pharmacol.* 1999 Oct 1;58(7):1201-8, PMID: 10484078
- <sup>760</sup> **Kivistö KT, Villikka K, Nyman L**, Tamoxifen and toremifene concentrations in plasma are greatly decreased by rifampin, *Clin Pharmacol Ther.* 1998 Dec;64(6):648-54, PMID: 9871429
- <sup>761</sup> **Styles JA, Davies A, Lim CK**, Genotoxicity of tamoxifen, tamoxifen epoxide and toremifene in human lymphoblastoid cells containing human cytochrome P450s, *Carcinogenesis.* 1994 Jan;15(1):5-9, PMID: 8293548
- <sup>762</sup> **Taavitsainen P, Juvonen R, Pelkonen O**, In vitro inhibition of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes by a potent CYP2A6 inhibitor, trans-2-phenylcyclopropylamine (tranylcypromine), and its nonamine analog, cyclopropylbenzene, *Drug Metab Dispos.* 2001 Mar;29(3):217-22, PMID: 11181487
- <sup>763</sup> **Li AP, Lu C, Brent JA**, Cryopreserved human hepatocytes: characterization of drug-metabolizing enzyme activities and applications in higher throughput screening assays for hepatotoxicity, metabolic stability, and drug-drug interaction potential, *Chem Biol Interact.* 1999 Jun 1;121(1):17-35, PMID: 10418968
- <sup>764</sup> **Bu HZ, Knuth K, Magis L**, High-throughput cytochrome P450 (CYP) inhibition screening via cassette probe-dosing strategy: III. Validation of a direct injection/on-line guard cartridge



extraction-tandem mass spectrometry method for CYP2C19 inhibition evaluation, *J Pharm Biomed Anal.* 2001 Jun;25(3-4):437-42, PMID: 11377023

<sup>765</sup> **Ong CE, Coulter S, Birkett DJ**, The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;50(6):573-80, PMID: 11136296

<sup>766</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776

<sup>767</sup> **Yamazaki H, Suzuki M, Tane K**, In vitro inhibitory effects of troglitazone and its metabolites on drug oxidation activities of human cytochrome P450 enzymes: comparison with pioglitazone and rosiglitazone, *Xenobiotica.* 2000 Jan;30(1):61-70, PMID: 10659951

<sup>768</sup> **Loi CM, Young M, Randinitis E**, Clinical pharmacokinetics of troglitazone, *Clin Pharmacokinet.* 1999 Aug;37(2):91-104, PMID: 10496299

<sup>769</sup> **Renwick AB, Surry D, Price RJ**, Metabolism of 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin by human hepatic cytochrome P450 isoforms, *Xenobiotica.* 2000 Oct;30(10):955-69, PMID: 11315104

<sup>770</sup> **Fischer V, Vickers AE, Heitz F**, The polymorphic cytochrome P-4502D6 is involved in the metabolism of both 5-hydroxytryptamine antagonists, tropisetron and ondansetron, *Drug Metab Dispos.* 1994 Mar-Apr;22(2):269-74, PMID: 8013282

<sup>771</sup> **Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O**, In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 May;56(2):135-40, PMID: 10877007

<sup>772</sup> **Busse D, Cosme J, Beaune P**, Cytochromes of the P450 2C subfamily are the major enzymes involved in the O-demethylation of verapamil in humans, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1995 Dec;353(1):116-21, PMID: 8750925

<sup>773</sup> **Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K**, O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants, *Neuropsychopharmacology.* 1999 May;20(5):480-90, PMID: 10192828

<sup>774</sup> **McGinnity DF, Parker AJ, Soars M**, Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolizing cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1327-34, PMID: 11038161

<sup>775</sup> **Fischer V, Rodríguez-Gascón A, Heitz F**, The multidrug resistance modulator valspodar (PSC 833) is metabolized by human cytochrome P450 3A. Implications for drug-drug interactions and pharmacological activity of the main metabolite, *Drug Metab Dispos.* 1998 Aug;26(8):802-11, PMID: 9698296

- <sup>776</sup> **Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ**, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Feb;38(2):111-80, PMID: 10709776
- <sup>777</sup> **Kajita J, Kuwabara T, Kobayashi H**, CYP3A4 is mainly responsible for the metabolism of a new vinca alkaloid, vinorelbine, in human liver microsomes, *Drug Metab Dispos*. 2000 Sep;28(9):1121-7, PMID: 10950859
- <sup>778</sup> **Lehmann DE**, Enzymatic shunting: resolving the acetaminophen-warfarin controversy, *Pharmacotherapy*. 2000 Dec;20(12):1464-8, PMID: 11130219
- <sup>779</sup> **Freeman BD, Zehnbaauer BA, McGrath S**, Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose, *Surgery*. 2000 Aug;128(2):281-5, PMID: 10923005
- <sup>780</sup> **von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW**, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, *J Clin Pharmacol*. 2001 Jan;41(1):85-91, PMID: 11225565
- <sup>781</sup> **Redman AR**, Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing, *Pharmacotherapy*. 2001 Feb;21(2):235-42, PMID: 11213860
- <sup>782</sup> **Yamazaki H, Shimada T**, Effects of arachidonic acid, prostaglandins, retinol, retinoic acid and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes, *Xenobiotica*. 1999 Mar;29(3):231-41, PMID: 10219964
- <sup>783</sup> **Barry M, Gibbons S, Back D**, Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations, *Clin Pharmacokinet*. 1997 Mar;32(3):194-209, PMID: 9084959
- <sup>784</sup> **Shader RI, Granda BW, von Moltke LL**, Inhibition of human cytochrome P450 isoforms in vitro by zafirlukast, *Biopharm Drug Dispos*. 1999 Nov;20(8):385-8, PMID: 10870095
- <sup>785</sup> **Renwick AB, Mistry H, Ball SE**, Metabolism of Zaleplon by human hepatic microsomal cytochrome P450 isoforms, *Xenobiotica*. 1998 Apr;28(4):337-48, PMID: 9604298
- <sup>786</sup> **Machinist JM, Mayer MD, Shet MS**, Identification of the human liver cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zileuton (ABT-077) and its N-dehydroxylated metabolite, Abbott-66193, *Drug Metab Dispos*. 1995 Oct;23(10):1163-74, PMID: 8654206
- <sup>787</sup> **Michalets EL, Williams CR**, Drug interactions with cisapride: clinical implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jul;39(1):49-75, PMID: 10926350
- <sup>788</sup> **Prakash C, Kamel A, Cui D**, Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions, *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49 Suppl 1:35S-42S, PMID: 10771452

- <sup>789</sup> **Caccia S**, Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 May;38(5):393-414, PMID: 10843459
- <sup>790</sup> **Pichard L, Gillet G, Bonfils C**, Oxidative metabolism of zolpidem by human liver cytochrome P450S, *Drug Metab Dispos*. 1995 Nov;23(11):1253-62, PMID: 8591727
- <sup>791</sup> **Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL**, Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences, *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 May;293(2):435-43, PMID: 10773013
- <sup>792</sup> **Nakasa H, Nakamura H, Ono S**, Prediction of drug-drug interactions of zonisamide metabolism in humans from in vitro data, *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Apr;54(2):177-83, PMID: 9626925
- <sup>793</sup> **Bequemont L, Mouajjah S, Escaffre O**, Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zoplicone metabolism, *Drug Metab Dispos*. 1999 Sep;27(9):1068-73, PMID: 10460808
- <sup>794</sup> **Dresser GK, Spence JD, Bailey DG**, Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition, *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jan;38(1):41-57, PMID: 10668858
- <sup>795</sup> **Caccia S** Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications, *Clin Pharmacokinet*. 2000 May;38(5):393-414, PMID: 10843459
- <sup>796</sup> **Otani K, Aoshima T**, Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs, *Ther Drug Monit*. 2000 Feb;22(1):118-21, PMID: 10688273
- <sup>797</sup> **Papp-Jámbor C, Jaschinski U, Forst H**. Cytochrom-P450-Enzyme und ihre Bedeutung für Medikamenteninteraktionen. *Anaesthesist*, 2002 · 51:2–15 © Springer-Verlag 2002
- <sup>798</sup> **Nebert DW, Nelson DR, Feyereisen R**. Evolution of the cytochrome P450 genes. *Xenobiotica* (1989) 19:1149–1160
- <sup>799</sup> **Normann C, Hesslinger B, Bauer J, Berger M, Walden J**. Die Bedeutung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems für die Psychopharmakologie. *Nervenarzt* 1998 · 69: 944–955 © Springer-Verlag 1998

## **9. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

## **10. Danksagung**

Ganz herzlich bedanke ich mich bei allen, die zur Entstehung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. E. Klein, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation am Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Haen für seine sehr gute, geduldige und umsichtige Betreuung meiner Dissertationsarbeit sowie Herrn Dr. med. M. Wittmann, der mich vom Anfang bis zum Ende der Arbeit durch seine wertvollen Ratschläge, konstruktiven Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge ebenfalls voll unterstützt und hervorragend betreut hat.

Die Bearbeitung dieses Themas entfachte meine Neugierde auf die zu entwickelnden Inhalte sowie mein persönliches Interesse an den daraus erwachsenden verbesserten therapeutischen Möglichkeiten in den medizinischen Fachbereichen.